

# Michael-addíciós és protonálódási folyamatok régiószelektivitásának kvantumkémiai értelmezése

Doktori értekezés

**Rácz Ákos**

Semmelweis Egyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Noszál Béla egyetemi tanár,  
a kémiai tudomány doktora, Ph.D., D.Sc.

Hivatalos bírálók: Dr. Pongor Gábor c. egyetemi docens, Ph.D., C.Sc.  
Dr. Herényi Levente egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:  
Dr. Lemberkovics Éva egyetemi tanár, Ph.D., C.Sc.

Szigorlati bizottság tagjai:  
Dr. Lázár László egyetemi docens, Ph.D., C.Sc.  
Dr. Balog Erika egyetemi adjunktus, Ph.D.  
Dr. Dibó Gábor egyetemi docens, Ph.D., C.Sc.

Budapest  
2014

**Tartalomjegyzék**

<b>1 Rövidítések jegyzéke .....</b>	<b>4</b>
<b>2 Bevezetés, irodalmi áttekintés .....</b>	<b>9</b>
<i>2.1 A kvantumkémiai módszerek közös elméleti háttere.....</i>	<b>16</b>
2.1.1 A Schrödinger-egyenlet és egyszerűsítései .....	16
2.1.2 A LCAO-MO módszer és a Gauss típusú bázisfüggvény-készletek.....	19
2.1.3 A Hartree-Fock-Roothaan- modell.....	22
2.1.4 Az elektron-korreláció számításának módszerei .....	24
2.1.4.1 Klasszikus poszt-Hartree-Fock módszerek .....	25
2.1.4.2 Sűrűségfunkcionál elmélet, DFT (Density Functional Theory) .....	25
2.1.5 Molekulák optimális szerkezeteinek keresése.....	27
2.1.6 Az oldószerközeg modellezése.....	30
2.1.6.1 Explicit szolvatáció .....	30
2.1.6.2 Kontinuum módszerek.....	31
<i>2.2 Irodalmi áttekintés .....</i>	<b>33</b>
2.2.1 A Michael addíció regioszelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában	33
2.2.1.1 A nukleofil addíciók típusai és lehetséges mechanizmusai $\alpha,\beta$ -telítetlen oxovegyületek és karbonsavszármazékok esetében .....	33
2.2.1.2 A natív(speciális fém-, vagy organokatalizátor nélkül végbemenő) Michael-addíciók regioszelektivitására vonatkozó egyéb kvantumkémiai számítások.....	36
2.2.1.3 $\alpha,\beta$ -telítetlen telítetlen oxovegyületek és karbonsavszármazékok egyensúlyi geometriáinak modellezése.....	38
2.2.1.4 Intramolekuláris hidrogénhidak és ezeket tartalmazó tautomerek modellezése	39
2.2.1.5 Toxikológiai modellek.....	39
2.2.2 A guanil-tiazol származékok molekulageometriája .....	40
<b>3 Célkitűzések .....</b>	<b>42</b>
<i>3.1 A Michael addíció regioszelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában .</i>	<b>42</b>
<i>3.2 Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéeloszlása .....</i>	<b>43</b>
<b>4 Módszerek .....</b>	<b>44</b>
4.1 A hibrid DFT funkcionálok alkalmazása .....	44
4.2 Az MP2 és a magasabbrendű MPn, klasszikus poszt-HF módszerek .....	45
4.3 Az energiaminimumok keresése.....	46
4.4 A potenciális energia felület szisztematikus feltérképezése.....	47
4.5 A Hess-mátrixból származtatható információk és felhasználásaik .....	47

4.6 A molekula elektroneloszlásához rendelhető sajátságok: töltések, elektrosztatikus potenciál .....	48
4.6.1 Populáció-analízis.....	48
4.6.2 Elektrosztatikus potenciálhoz való illesztéssel (ESP fit) kapott töltések .....	49
4.7 A PCM szolvatációs modell .....	50
4.7.1 Az üregképzés.....	50
4.7.2 A diszperziós-repulziós kölcsönhatások.....	51
4.7.3 Az elektrosztatikus komponensek számítása.....	51
4.7.4 A teljes termodinamikai kép.....	52
4.8 <i>A Michael addíció regioszelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában</i> .	53
4.9 <i>Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása</i> .....	54
<b>5 Eredmények</b> .....	<b>55</b>
5.1 <i>A Michael addíció regioszelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában</i> .	55
5.1.1 A metil-maleamát konformáció és töltéseloszlás analízise .....	55
5.1.1.1 Geometriák és relatív energiák .....	55
5.1.1.2 A molekulapályák elemzése. ....	59
5.1.1.3 Töltéseloszlás-analízis .....	60
5.1.2 Az 1,4- addíciók végtermékeinek konformerei és ezek relatív energiái .....	61
5.1.3 Az átmeneti állapotok és az enol-amin közttermékek geometriái és energiái.....	64
5.2 <i>Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása</i> .....	66
5.2.1 Relatív energiák.....	66
5.2.2 Szerkezetek.....	67
5.2.2.1 A tiazol gyűrű geometriája .....	68
5.2.2.2 A guanidino csoport geometriája.....	69
5.2.2.3 A merkaptometil oldallánc geometriája .....	71
5.2.2.4 Intramolekuláris hidrogénhidak.....	71
5.2.3. Töltéseloszlás .....	72
<b>6 Megbeszélés</b> .....	<b>76</b>
6.1 <i>A Michael addíció regioszelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában</i> .	76
6.1.1 A metil-maleamát konformáció és töltéseloszlás analízise .....	76
6.1.1.1 Geometriák és relatív energiák .....	76
6.1.1.2 A molekulapályák elemzése .....	76
6.1.1.3 Töltéseloszlás-analízis .....	77

6.1.2 Az 1,4- addíciók végtermékeinek konformerei és ezek relatív energiái .....	77
6.1.2.1 Az izoaszparagin termék konformereinek összehasonlítása a.) pont szerint.....	78
6.1.2.2 Az izoaszparagin termék konformereinek összehasonlítása b.) pont szerint .....	78
6.1.2.3 Az aszparagin termék konformereinek összehasonlítása a.) pont szerint .....	78
6.1.2.4 Az aszparagin termék konformereinek összehasonlítása b.) pont szerint .....	79
6.1.3 Az átmeneti állapotok és az enol-amin köztitermékek geometriái és energiái.....	79
6.2 Az <i>N</i> -(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása .....	80
6.2.1 Relatív energiák és szerkezetek .....	80
6.2.2. Töltéseloszlás .....	81
<b>7 Következtetések .....</b>	<b>82</b>
7.1 A Michael addíció regio szelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában .	82
7.2 Az <i>N</i> -(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása .....	83
<b>8 Összefoglalás .....</b>	<b>84</b>
<b>9 Summary .....</b>	<b>85</b>
<b>10 Irodalomjegyzék .....</b>	<b>86</b>
<b>11 Saját publikációk jegyzéke .....</b>	<b>96</b>
11.1 Az értekezés alapját képező publikációk.....	96
11.2 Egyéb publikációk .....	96
<b>12 Köszönetnyilvánítás.....</b>	<b>98</b>

**1 Rövidítések jegyzéke**

Å	Angström távolságegység
a(x-y-z)	az x-y-z atomok közti kötőszög
AM1	Austin Módszer 1. (szemiempirikus kvantumkémiai módszer)
B3LYP	Becke háromparaméteres + Lee-Yang-Parr hibrid sűrűségfunkcionál
BFGS	Boyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno féle kvázi-Newton algoritmus
C	lineárkoefficiens általában (nem atomi pályáké)
CHelpG	Brenemann-féle elektrosztatikus potenciálhoz illesztett töltések
CI	konfigurációs kölcsönhatások (elektron-korrelációs módszerek)
CIS	konfigurációs kölcsönhatások az egy elektronos gerjesztések figyelembevételével
$c_{\mu i}$	a $\mu$ -edik atomi pálya koefficiens az i-edik molekulapályában
CPU	számítógép központi processzor (central processing unit)
d(x-y)	az x és y atom távolsága
DFT	sűrűségfunkcionál elmélet (density functional theory)
$d\tau$	a tér egészére véve, az összes részecske x,y,z koordinátái szerinti integrálásnál
$\epsilon_0$	vákuum permittivitás
$e_3$	Descartes-féle 3D függvénytér
$\epsilon_r$	relatív permittivitás
$E_C$	elektron-korrelációs energia (kvantummechanika)
$E_{Coul}$	elektrosztatikus (Coulomb) kölcsönhatási energia
$E_{int}$	belső energia
$E_k$	az adott lépés/pont energiája (geometria-optimalizálásnál)
$E_{k+1}$	a következő lépés/pont energiája (geometria-optimalizálásnál)
$E_{kin,el}$	elektronok kinetikus energiája (kvantummechanika)
$E_{kin,m}$	atommagok kinetikus energiája (kvantummechanika)
$E_{pol}$	polarizációs energia (implicit szolvatáció)
$E_{pot}$	potenciális energia

$E_{\text{pot,el,el}}$	elektron-elektron kölcsönhatás potenciális energiája (kvantummechanika)
$E_{\text{pot,el,m}}$	elektron-atommag kölcsönhatás potenciális energiája (kvantummechanika)
$E_{\text{pot,m,m}}$	atommag-atommag kölcsönhatás potenciális energiája (kvantummechanika)
$E_{\text{rel}}$	relatív energia
$E_{\text{tot}}$	teljes energia
$E_X$	elektron-kicserélődési energia (kvantummechanika)
$\Phi_{\text{amid}}$	amidcsoport torziós szöge
$\Phi_{\text{észter}}$	észtercsoport torziós szöge
$\Phi_i$	adott elektron-konfiguráció teljes hullámfüggvénye (elektronkorrelációs módszereknél)
FC	befagyasztott atomtörzs elektronok (frozen core)
$\phi_i$	atomi pálya hullámfüggvénye
$g(r)$	Gauss típusú pályafüggvény
$\mathbf{g}, \mathbf{g}^T$	gradiens vektor és transzponáltja (geometria-optimalizálás)
$G_{298}$	termális szabadentalpia-korrekción 298K abszolút hőmérsékleten
$G_{\text{cav}}$	üregképzési (kavitációs) szabadentalpia (implicit szolvatáció)
$G_{\text{disp}}$	diszperziós kölcsönhatási szabadentalpia (implicit szolvatáció)
$G_{\text{drc}}$	teljes nem-elektrosztatikus kölcsönhatási szabadentalpia (implicit szolvatáció)
$G_{\text{elst}}$	teljes elektrosztatikus kölcsönhatási szabadentalpia (implicit szolvatáció)
$G_{\text{rep}}$	szterikus taszítási kölcsönhatási szabadentalpia (implicit szolvatáció)
$G_{\text{sol}}$	teljes szolvatációs szabadentalpia (implicit szolvatáció)
$G_{\text{tot}}$	teljes szabadentalpia
$\mathbf{H}$	Hess-mátrix (geometria-optimalizálás)
$\hat{H}$	Hamilton-operátor
$H_{298}$	termális entalpia-korrekción 298K abszolút hőmérsékleten

HF	Hartree-Fock
HOMO	legmagasabb energiájú betöltött molekulapálya
IEF-PCM	polarizálható kontinuum módszer az IEF matematikai formalizmus szerint (implicit szolvatáció)
IOP	a Gaussian program belső beállítása/opciói
IR	infravörös spektroszkópia
KS	Kohn-Sham (sűrűségfunkcionál elméletnél)
LCAO-MO	atomi pályák lineáris kombinációjával képezett molekulapályák
LUMO	legalacsonyabb energiájú betöltetlen molekulapálya
$m_e$	elektron tömege
MKS	Merz-Kollman-Singh (töltésszámítás)
MPn, MP2	Møller-Plesset-féle n-ed ill. másodrendű perturbációs modell (elektronkorrelációs módszerek)
MS	tömegspektrometria
NBO	természetes pálya alapú kötésrend elemzés (töltésszámítás)
NMR	magmágneses rezonancia spektroszkópia
NMDA	N-metil-D-aszparaginsav
NOE	mag-Overhauser effektus
$n-\pi^*$	nemkötő elektronpár és lazító pálya kölcsönhatása
NPA	természetes pálya alapú elektronpopuláció elemzés (töltésszámítás)
<b>P</b>	sűrűség (koefficiens) mátrix
$P_{\mu\nu}$	a sűrűség (koefficiens) mátrix egy eleme
PCM	polarizálható kontinuum módszer (implicit szolvatáció)
PES	potenciális energia felület
PM3	parametrizált módszer 3. (szemiempirikus kvantumkémiai módszer)
ppm	parts per million (rész a millióban) NMR kémiai eltolódásokra
pVDZ	vegyérték-kettős hasított bázis, polarizációs

	függvényekkel
pVTZ	vegyérték-hármas hasított bázis, polarizációs függvényekkel
QM	kvantummechanika
$r_{aA}$	a elektron és A atommag távolsága
$r_{AB}$	A és B atommagok távolsága
$r_{ab}$	a és b elektronok távolsága
RMS	négyzetes középérték (Root Mean Square)
$\nabla$	gradiens (térkoordináták szerinti első deriváltak összege) operátor (négyzete a Laplace operátor)
<b>S</b>	pálya-átfedési mátrix
$S_{\mu\nu}$	pálya-átfedési mátrix eleme
SCF	self-consistent field
SCIPCM	self-consistent-isodensity surface PCM
SCRFF	self-consistent reaction field
$\hat{T}$	kinetikus energia operátor
$\hat{T}_{el}$	kinetikus energia operátor elektronokra
$\hat{T}_m$	kinetikus energia operátor atommagokra
t(x-y-z-w)	x-y-z-w atomok torziós/diéderes szöge
TS	átmeneti állapot (reakcióé)
UV/VIS	ultraibolya és látható spektroszkópia
$\hat{V}$	kölcsönhatási energia operátora
$\hat{V}_{el,el}$	elektron-elektron kölcsönhatási energia operátora
$\hat{V}_{el,m}$	elektron-atommag kölcsönhatási energia operátora
$\hat{V}_{m,m}$	atommag-atommag kölcsönhatási energia operátora
vdW	van der Waals
$V_{elx}$	külső elektrosztatikus potenciál
$V_M$	molekuláris elektrosztatikus potenciál
$x_k$	térkoordináta az adott lépésben (geometria- optimalizálás)
$x_{k+1}$	térkoordináta a következő lépésben (geometria-



	optimalizálás)
$x_N, y_N, z_N$	N-edik részecske $x,y,z$ Descartes koordinátái
$\Psi$	a teljes rendszer hullámfüggvénye
$\Psi_{el}$	a teljes rendszer elektronjainak hullámfüggvénye
$\Psi_m$	a teljes rendszer atommagjainak hullámfüggvénye
$\psi_i$	molekulapálya függvény
$Z_A$	atommag rendszáma
ZPE	nullponti energia (termodinamika)

## 2 Bevezetés, irodalmi áttekintés

A „*computational chemistry*” kifejezés nehezen fordítható le pontosan, szabatosan magyar nyelvre. Ha a legelterjedtebb „számítógépes kémia” elnevezést nézzük, akkor azt mondhatjuk, hogy napjainkra nem találunk a kémiai tudományok körében olyan területet, ahol ne lenne szükség a számítástechnika valamilyen szintű alkalmazására. A tudományterület meghatározásával kapcsolatban két szempontot fontos figyelembe vennünk alapvetően. Az egyik az, hogy sorsa szétbonthatatlanul összefonódott a számítástechnika fejlődésével. Ez nyilvánvalóvá teszi, hogy általános körű felhasználásának elengedhetetlen feltétele volt az az informatikai forradalom, amely lényegében a múlt század 90-es éveiben kezdődött, és napjainkban is tart. A kémiai jelenségek, folyamatok, egységek (molekulák, szilárdtestek) modellezése a számítástechnika legnagyobb erőforrás igényű alkalmazásai közé tartozik. Ennek az oka abban keresendő, hogy a kitűzött feladatok vagy nagy pontosságú számításokat igényelnek – mint például a jelen disszertációban szereplő reakció regioszelektivitás értelmezések –, vagy a vizsgálni kívánt rendszer mérete miatt jelentkezik az erőforrás igény, pl. a sok száz/ezer aminosavból felépülő fehérjéknél, ahol egy egyszerűbb módszer is jelentős időt és/vagy számítógép-teljesítményt kíván meg. A másik fontos szempont, hogy „virtuális térben” oldunk meg valós, gyakorlati problémákat, így nyilvánvaló, hogy – az alkalmazott módszerek minden kifinomultsága ellenére – a kapott eredmények a valóságnak csak egy többé-kevésbé leegyszerűsített modelljét adják, éppen ezért kellő óvatosság szükséges a következtetések megállapításakor, és csak a kísérleti eredmények birtokában tehetünk bármilyen kijelentést a modell érvényességéről.

Az értekezésem nagyobb részét képező téma az  $\alpha,\beta$ -telítetlen oxovegyületek és karbonsavszármazékok  $\alpha,\beta$ -nukleofil addíciós reakcióihoz és lehetséges mechanizmusaihoz kapcsolódik. Intézetünk szerves szintetikus munkacsoportjában számos reakciót dolgoztak ki aminosavak szintézisére. A reakciókban a kiindulási reaktánsok  $\alpha,\beta$ -telítetlen dikarbonsavak és származékaik voltak. Különösen fontosak a maleinsav és a fumársav származékaiból (észter, savamid, anhidrid) kiinduló szintézisek, amelyek révén lehetővé válik többek közt az N-metil-aszparaginsav és az N-metil-izoaszparaginsav amid és észter származékainak szelektív előállítása (*Boros és*

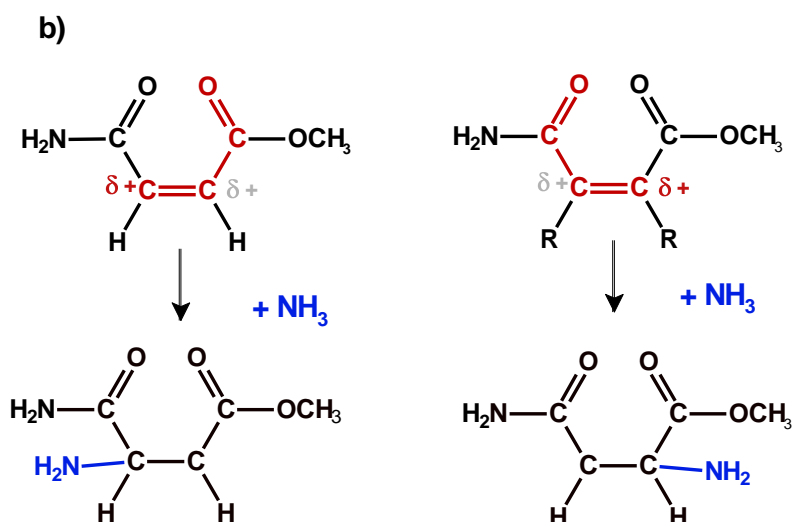
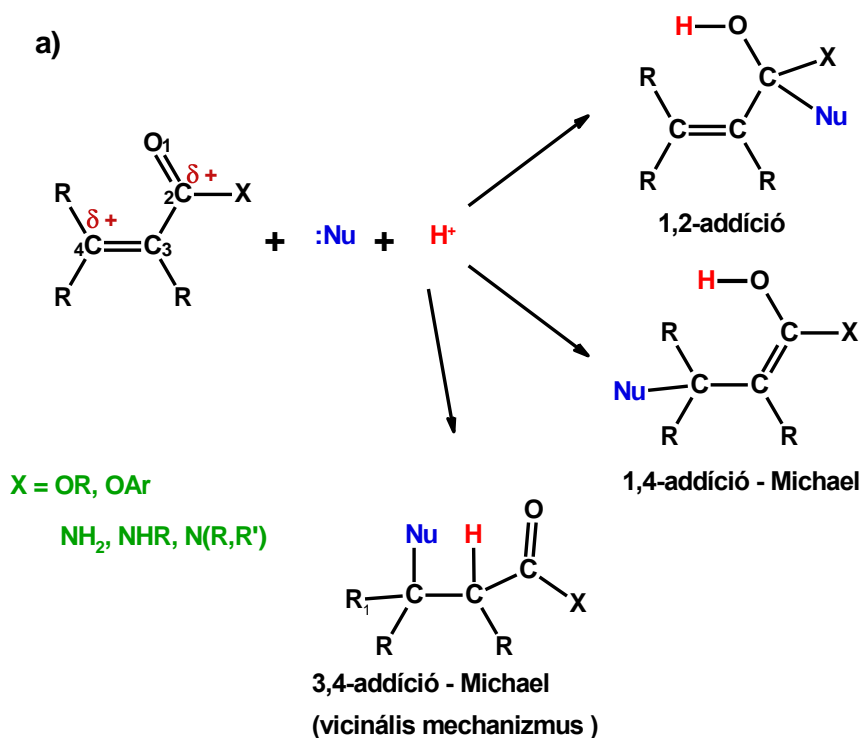
*Kökösi*) [1,2], amelyek kiindulási alapjai lehetnek további NMDA receptoron ható gyógyszermolekulák tervezésének.

Az  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavak, és származékaik egyaránt rendelkeznek az olefinek és a karbonsav származékok sajátosságaival, ezért kémiai reakcióik igen sokrétűek lehetnek [3,4]:

- 1.) A különböző származékok a karbonilcsoporton történő nukleofil szubsztitúcióval egymásba átalakíthatók.
- 2.) A szén-szén kettős kötésen végbemehetnek – bár kevésbé kedvező feltételek mellett, mint az olefin szénhidrogéneknél – elektrofil addíciós reakciók.
- 3.) Az olefinkötésen szelektíven elvégezhetők különféle oxidációs reakciók is.
- 4.) A kettős kötések telíthetők.
- 5.) Dienofilként szerepelhetnek Diels-Alder addíciókban.
- 6.) Dipolarofilként, 1,3-dipoláris cikloaddíciókban vehetnek részt.
- 7.) Konjugált (Michael) addíciókban szerepelnek akceptorként.
- 8.) Amennyiben van a vegyületben a karbonilvegyületek alfa szénatomjának megfelelő vinilóg szén, lazított hidrogénekkal, azon elektrofil szubsztitúciók mehetnek végbe.

A reaktivitást mindezen reakciókban a reakciókörülményeken kívül befolyásolhatja, hogy mono ill. dikarbonsavakkal végzik-e a reakciókat, a karbonsav származék csoporttal/csoportokkal konjugált szén-szén kettős kötés E/Z izomériája, valamint az, hogy a végcsoportok észter, amid, anhidrid, vagy szabad sav formában vannak-e jelen. Ez utóbbi esetben a karbonsav/karboxilát arány is döntő lehet az egyes reakciók szelektivitásában, amely arány a reakcióközeg kémhatásával befolyásolható, egyes reakciók kiküszöbölhetők, mások dominánssá tehetők megfelelő savas/bázikus katalizátorok/reaktánsok alkalmazásával, de egyben új mellékreakciók kockázata is fennáll, például abban az esetben, ha az alkalmazott bázis egyben jó nukleofil is. A nukleofil addíciók – amelyek első lépései az  $S_NAc$  mechanizmusú nukleofil szubsztitúcióknak is – végbemehetnek a karbonil szénatomon, és a két szénatommal távolabb eső vinilóg szénen is (1. ábra, a) pont). A reakció során a molekulába beépülő proton származhat magából a nukleofil reaktánsból, vagy az oldószer-molekulákból (sav hozzáadása esetén elsősorban a kationná protonált formájából), vagy aprotikus közegben közvetlenül a kémhatás beállítására alkalmazott savból. A kemény nukleofilek elsősorban a karbonil szénatomon, a lágy nukleofilek pedig a vinilóg

szénatomon mutatnak nagyobb reaktivitást [5,6]. Ez utóbbiak a témám szemponjából fontos *konjugált nukleofil addíciók*. A karbonil csoporttal konjugált szén-szén kettős kötés a karbonil csoport induktív és konjugációs hatása miatt aktivált, a  $\beta$ -szénatom úgy viselkedik, mintha karbonil szén volna. Ezen reakciókban az aktivált kettős kötet tartalmazó vegyületet szokták *akceptornak* is nevezni, a nemkötő elektrópárt a reakcióba adó nukleofilt pedig *donornak*.

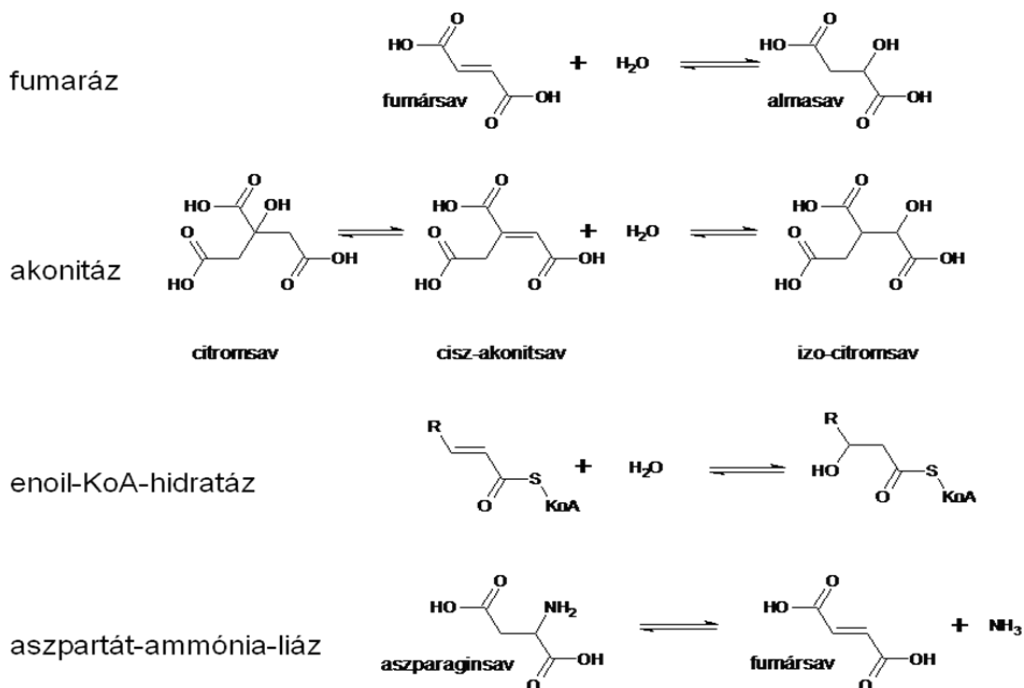


1. ábra a) Az  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavak és származékaik reakciói nukleofilekkel

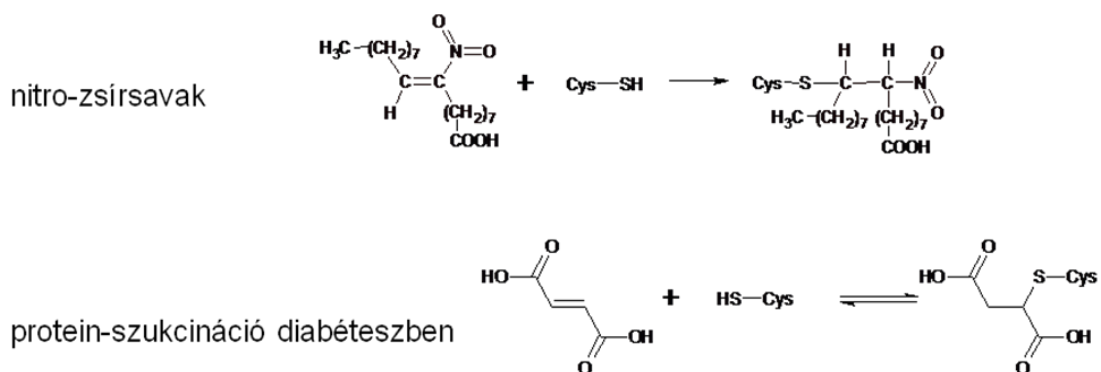
b) A maleámsav metilészter bifunkciós karaktere Michael-addíciókban

Megemlíteném, hogy nem csak a karbonil ill. karboxil csoportnak lehet aktiváló hatása a velük konjugált szén-szén kettős kötésre, hanem más elektronszívó (negatív induktív és konjugációs hatással rendelkező) csoportnak is, így a cianocsoportnak, nitro-, és nitrozocsoportnak (ld. a 3. ábrán felvázolt patobiokémiai vonatkozást), valamint a szulfoxid ill. szulfon csoportoknak is. A karbonil szénatomon történő nukleofil addíciókat döntően a szénatom részleges töltése befolyásolja – nagyobb pozitív részleges töltés nagyobb reaktivitást jelent, míg a konjugált addíciók esetében nagy jelentősége van a nukleofil reaktáns HOMO pályája és az akceptor molekula LUMO pályája közti energiakülönbségnek is – kisebb különbségek nagyobb reakciókészséget eredményeznek [5-8]. Ez az eltérés az oka a lágy és a kemény nukleofilekkel szemben mutatott eltérő reaktivitásnak. Abban az esetben, ha a molekula több pontján is végbemehetnek azonos típusú reakciók – például kettő vagy több, nem ekvivalens karbonil szénatomot, és/vagy aktivált kettős kötésben lévő béta szénatomot tartalmaz a molekula, mint ahogy az általunk vizsgált vegyület, a maleámsav ( $\beta$ -karbamoil-akrilsav) metilészter – akkor választ kell keresni a regioszelektivitás kérdésére is (1. ábra, b) pont).

Az  $\alpha,\beta$ -telítetlen oxovegyületek és karbonsavszármazékok Michael-addícióinak számos biokémiai, patobiokémiai, toxikológiai és farmakológiai vonatkozása is ismeretes. A 2. és 3. ábrákon szerepel néhány biokémiai [9,10] és patobiokémiai [11,12] folyamat, amelynek kulcslépése Michael-addíció, vagy a vele ellentétes, de reverzibilitása miatt nagy termékfelesleggel megfordítható  $\alpha,\beta$ -elimináció [10].



## 2. ábra Michael-addíciós és reverzibilis $\alpha,\beta$ -eliminációs mechanizmusú enzimreakciók

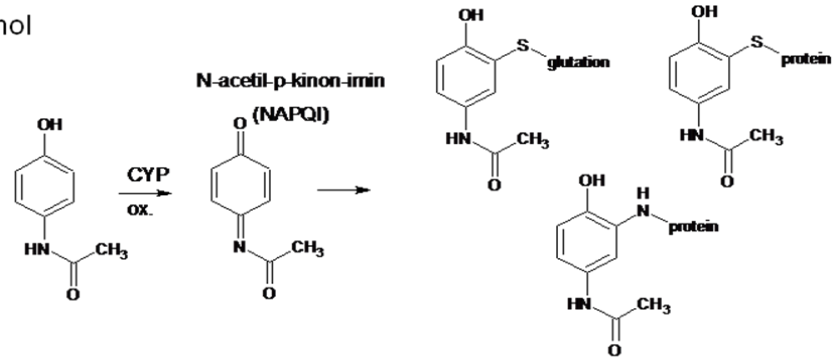


pl. glicerináldehid-3-foszfát dehidrogenáz irreverzibilis gátlása

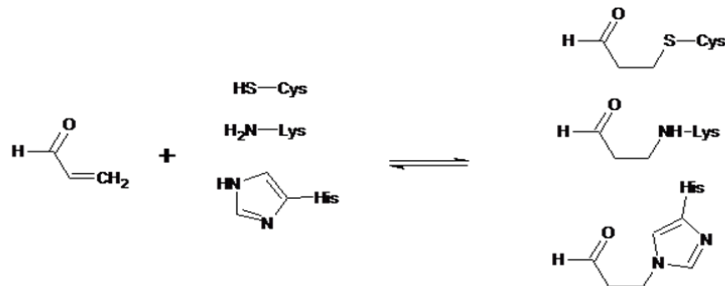
## 3. ábra Patobiokémiai jelentőségű Michael-addíciós reakciók

Michael-addíciókban akceptorként Toxikológiai vonatkozásban a legismertebbek közé tartozik a paracetamol reaktív metabolitjának (N-acetil-p-kinon-imin) képződése [13], glutationnal történő detoxifikálása ill. a glutation készlet kimerülése esetén fellépő májkárosító hatása, valamint a dohányfüstben, és a megégett zsírban (ill. az ezt tartalmazó égett húsokban) keletkező akrolein fehérjekárosító hatásának mechanizmusa (4. ábra) [14,15].

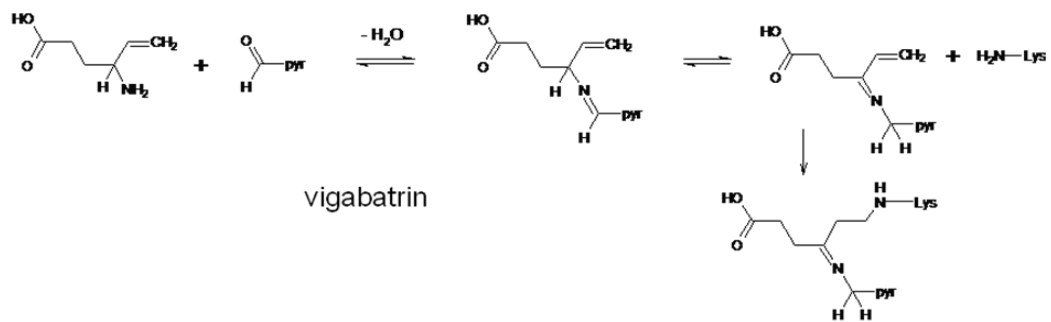
paracetamol



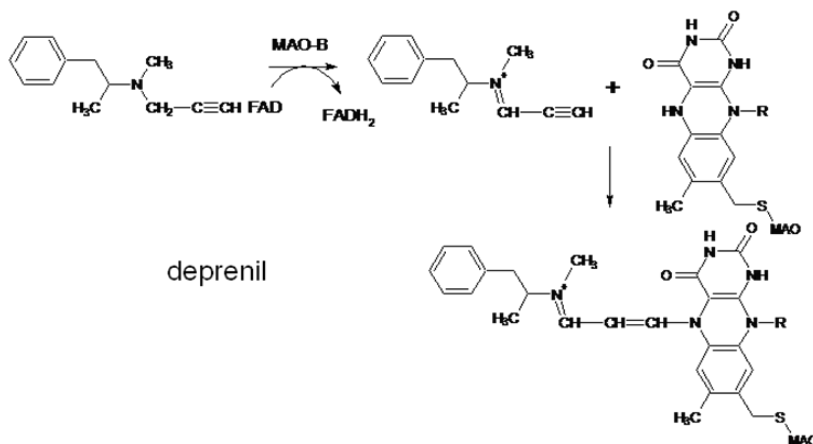
akrolein – dohányzás, gasztronómia



#### 4. ábra A Michael-addíciós reakciók néhány toxikológiai vonatkozása



vigabatrin



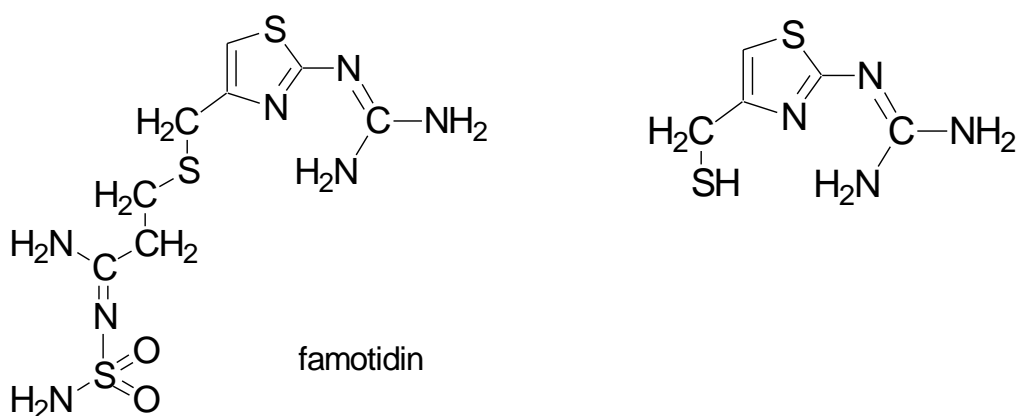
deprenil

#### 5. ábra A vigabatrin és a deprenil hatásmechanizmusa

Farmakológiai szempontból jelentős a deprenil és a vigabatrin hatásmechanizmusa, a  $\gamma$ -amino-vajsav-transzamináz ill. a MAO-B enzim kovalens módosításon alapuló gátlása.

Egyik esetben sem az alapvegyület a reaktív, hanem a belőlük a célmolekula enzim közreműködésével képződő metabolit, amely a vigabatrin esetében a piridoxál koenzimmel képezett Schiff-bázis tautomerizációja révén keletkezik [16], míg a deprenil esetében a MAO-B enzim katalizálta oxidációval [16] (5. ábra).

A doktori munkám másik témájaként bemutatandó kérdés az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin különböző protonáltsági izomerei geometriájának modellezése volt. A molekula a famotidin, gyomorsav túltermelődés gátló vegyület szerkezeti eleme (6. ábra). Amennyiben a protonáltsági izomerekben hidrogén-hidakat találunk a tiazol gyűrű nitrogénjének nemkötő elektronpárja és a guanidino csoport valamelyik protonja közt, az magyarázatul szolgálhat, miért nem a tiazol gyűrűn protonálódik a famotidin.



6. ábra A famotidin és a vizsgált N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin szerkezete



## 2.1 A kvantumkémiai módszerek közös elméleti háttere

### 2.1.1 A Schrödinger-egyenlet és egyszerűsítései

A kvantumkémiai módszerek a molekulák elektronszerkezetének kvantumelméleten alapuló modellezéséből származtatják azok tulajdonságait – a geometriát is beleértve. Általánosságban véve – így a gyógyszerkémiaiában is – döntően kis molekulák elektronszerkezetének pontosabb leírására és reaktivitásuk jellemzésére használatosak. A módszer alapjait Werner Heisenberg (1925) és Erwin Schrödinger (1926) fektették le. Egy molekuláris rendszer adott állapotának a hullámfüggvénye a rendszer összes tulajdonságára vonatkozó minden információt tartalmazza, ezek kinyerését az nehezíti meg, hogy a hullámfüggvény pontos alakja (matematikai formája) molekulák és többelektronos atomok esetében nem ismert. Maga a hullámfüggvény csak, mint matematikai fogalom létezik, de belőle származtathatók a rendszer fizikai jellemzői. A kvantumkémia legalapvetőbb egyenlete a *Schrödinger-egyenlet*, amely a hullámfüggvény és a rendszer *egy adott állapotának teljes energiája* közti összefüggést adja meg [17-21]. Ennek *nem-relativisztikus és időtől független* (egy adott időpillanatra vonatkozó) formája, kifejtés nélkül:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

A fenti egyenletben  $E$  az *adott rendszer egy adott állapotának teljes energiája*,  $\Psi$  az *adott rendszer adott állapotának hullámfüggvénye*,  $\hat{H}$  pedig a *Hamilton-operátor*. A fenti egyenlet ún. *sajátérték-egyenlet*, ahol  $E$  az egyenlet valamely sajátértéke,  $\Psi$  pedig valamely sajátfüggvénye (sajátvektora). Ez azt jelenti, hogy az egyenlet bal oldalán, a  $\hat{H}$  operátorral a hullámfüggvényen elvégzett matematikai műveletsorozat eredménye azonos a jobb oldalon található, konstans számértékkel – itt  $E$  – való szorzással [18,19]. Ha a rendszer másik állapotának hullámfüggvényét helyettesítjük be az egyenletbe, akkor más  $E$  értéket kapunk, és elvileg végtelen számú ilyen sajátérték-egyenlet létezik, ezek közül a legalacsonyabb energiát szolgáltató a rendszer alapállapotának az egyenlete, a többi a gerjesztett állapotoké. A fenti összefüggés magában foglalja mind az elektronok, mind az atommagok hullámfüggvényét. A molekula energiája komponensekre bontható a következő formában:

$$E = E_{\text{kin,m}} + E_{\text{potm,m}} + E_{\text{potel,m}} + E_{\text{kin,el}} + E_{\text{potel,el}} \quad (2)$$

Az  $m$  alsó index a magokra vonatkozik, az  $el$  index pedig az elektronokra. Az első két tag a magok összes kinetikus energiája és a mag-mag elektrosztatikus kölcsönhatások összegzett energiája. A harmadik tag a magok és elektronok elektrosztatikus kölcsönhatásainak összegzett energiája. A negyedik tag az elektronok összegzett kinetikus energiája, az ötödik pedig az elektron-elektron kölcsönhatások összegzett potenciális energiája, amelynek számítása az összes tag közül messze a legproblematikusabb (ld. 2.1.3). A Hamilton-operátor az energiához hasonlóan felbontható, a teljes hullámfüggvény pedig felírható a magokra és az elektronokra vonatkozó hullámfüggvények szorzataként. A Schrödinger-egyenlet ilyenkor az alábbi formát ölti:

$$\begin{aligned} & (\hat{T}_m + \hat{V}_{m,m} + \hat{H}_{el})[\Psi_m \Psi_{el}] = \\ & = (E_{kin,m} + E_{pot,m,m} + E_{pot,el,m} + E_{kin,el} + E_{pot,el,el}) \Psi_m \Psi_{el} \end{aligned} \quad (3)$$

Ahol  $\hat{T}_m$  a magok kinetikus energiájának operátora,  $\hat{V}_{m,m}$  a mag-mag elektrosztatikus kölcsönhatások operátora,  $\hat{H}_{el}$  pedig az elektronokra vonatkozó Hamilton-operátor. Ha a magok térbeli koordinátáit rögzítjük, vagyis a rendszert az atommagok mozgása szempontjából „befagyasztjuk”, akkor  $E_{kin,m}$  értéke az adott összefüggésben zérus lesz (később természetesen, a magok különválasztott Schrödinger egyenlete alapján kiszámítható), a mag-mag elektrosztatikus kölcsönhatások energiája pedig egy nem zérus, konstans pozitív érték (energiatöbblet), ami egyszerűen felírható a klasszikus Coulomb-törvény alapján,

$$E_{pot,m,m} = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_A \sum_B \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (4)$$

ahol  $e$  az atomi töltésegység,  $\epsilon_0$  a vákuum-permittivitás,  $Z_A$  és  $Z_B$  két különböző mag rendszáma,  $r_{AB}$  pedig az aktuális távolságuk. Ezt az energiát tagot szokták „0-elektronos” tagnak is hívni, és az elektronrendszer hullámfüggvényére vonatkozó bármilyen ismeret nélkül kiszámítható. A Schrödinger-egyenletből a fentiek alapján kiemelhető az elektronokra vonatkozó rész [17-21]. Ezt a szétbontást nevezzük *Born-Oppenheimer-közelítésnek*. A fenti modellben a mag-elektron elektrosztatikus kölcsönhatások operátorában a mag-koordináták, mint paraméterek fognak szerepelni (ld. (6) egyenlet, a molekuláris Hamilton operátornál). Ez azt jelenti, hogy a magok egy adott térbeli elrendeződésére a mag-elektron kölcsönhatások is egyszerűen, a Coulomb-törvény

alapján számíthatóak. A Schrödinger-egyenletnek tehát az elektronok hullámfüggvényére vonatkozó része, a magok hullámfüggvényétől szétválasztható, külön kezelhető, de nem független a magok koordinátáitól:

$$\hat{H}_{el}[\Psi_{el}] = E_{el}(x_1, y_1, z_1, \dots, x_N, y_N, z_N) \Psi_{el} \quad (5)$$

Az egyenletben  $x_1, y_1, z_1, \dots, x_N, y_N, z_N$  az  $N$  db atommagot tartalmazó rendszerben a magok térbeli Descartes-koordinátáit jelentik. A továbbiakban  $\hat{H}$  és  $\Psi$  külön alsó index nélkül mindig az elektronok Hamilton-operátorára és össz-hullámfüggvényére vonatkozik. A fenti összefüggés alapján kiszámítható a rendszer elektron-energiája az elektronok hullámfüggvényéből. Az elektronokra vonatkozó Hamilton-operátor kifejtett, elméleti formája többatomos molekulákban [18,19]:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m_{el}} \sum_a^{el} \nabla_a^2 - \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_A^m \sum_a^{el} \frac{Z_A}{r_{Aa}} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_a^{el} \sum_{b > a}^{el} \frac{1}{r_{ab}} = \hat{T}_{el} + \hat{V}_{m,el} + \hat{V}_{el,el} \quad (6)$$

Az egyenlet első tagja  $\hat{T}_{el}$  az elektronok kinetikus energiájának az operátora. A kifejezésben található jelölések:  $\hbar$  a Planck-állandó,  $m_{el}$  az elektron tömege,  $\nabla^2$  pedig a Laplace-operátor, ami a hullámfüggvény elektron térkoordináták szerinti parciális második deriváltjainak összege:

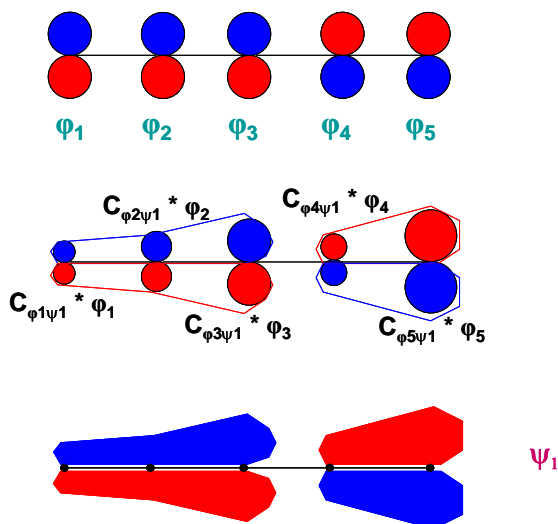
$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (7)$$

ahol  $x, y, z$  az adott elektron  $e_3$  térbeli Descartes-koordinátái. A második tag  $\hat{V}_{m,el}$  a mag-elektron Coulomb-kölcsönhatások operátora, ahol  $Z_A$  egy adott mag rendszáma,  $r_{Aa}$  egy adott mag és egy adott elektron távolsága. A harmadik tag  $\hat{V}_{el,el}$  pedig a  $a \neq b$  elektronok közti kölcsönhatások összegének operátora. Az elektronokra vonatkozó Schrödinger-egyenlet egzakt megoldása csak egyetlen elektronból és egyetlen atommagból álló rendszerre lehetséges. A többelektronos atomokra, valamint a molekulákra vonatkozó megoldások mind közelítések. Azokat a közelítéseket, amelyekben kísérletesen beépített paraméterek nem szerepelnek, *ab initio* módszereknek nevezzük. Sok esetben az *ab initio* módszerek alkalmazása túlságosan számításigényes, ugyanakkor szükségünk van az elektronszerkezet, és az abból származtatott tulajdonságok leírására, ezért – már jóval a számítástechnika nagymértékű előretörése előtti időkben – kidolgoztak olyan módszereket, amelyet bizonyos kölcsönhatásokat kísérletes úton meghatározott paraméterekkel helyettesítettek, így

nagy mennyiségű számolási műveletet takarítottak meg, ezáltal az akkoriban rendelkezésre álló, szerényebb képességű számítógépeken is megvalósíthatóak voltak. Ezeket a módszereket *szemiempirikus* módszereknek nevezzük, amely elnevezés egyben arra is utal, hogy bizonyos kölcsönhatásokat – amelyeknek egyszerűbb a számítása – az *ab initio* módszerekhez hasonlóan, a hullámfüggvényből származtatunk, tehát a megközelítés nem veszíti el a kvantummechanikai eredetét. Fontos kérdés még a *hullámfüggvény* gyakorlatban is használható alakjának megtalálása. A korábbiakban már említettem, hogy az egzakt hullámfüggvényt nem ismerjük, csak közelítő hullámfüggvényekkel tudunk számolni. A teljes hullámfüggvényt felbonthatjuk az egyes elektronok egyedi hullámfüggvényeire, ez a Born-Oppenheimer modell után egy újabb közelítés, az ún. *egyelektron-módszer* [18,19]. Fontos megjegyezni azonban, hogy egyelektronos hullámfüggvényeket is csak közelíteni tudjuk matematikailag, különböző *bázisfüggvényekkel*.

### 2.1.2 A LCAO-MO módszer és a Gauss típusú bázisfüggvény-készletek

A molekulapályák függvényeit az atomi pálya függvények lineárkombinációjával állíthatjuk elő (7. ábra).



7. ábra A LCAO-MO módszer

Ezek az általános kémiai szemléletmód szerinti s, p, d és f pályák.

A módszer a *LCAO-MO* (Linear Combination of Atomic Orbitals to Molecular Orbitals) nevet viseli [17-21]:

$$\Psi_i = \sum_{\mu} c_{i\mu} \varphi_{\mu} \quad (8)$$

Az egyenletben  $\varphi_{\mu}$  egy adott atomi orbitált jelent,  $c_{i\mu}$  pedig azt a lineárkoefficiens, amely kifejezi, hogy az adott atomi orbitál milyen mértékben járul hozzá az adott  $\Psi_i$  molekulapálya felépüléséhez. Alapvető fontosságú, hogy az atomi pályák matematikai leírásához milyen *bázisfüggvény-sorozat*ot használunk. A számításokhoz, azok (ill. deriváltjaik) bonyolultsága miatt, nem használhatóak a hidrogénatom Schrödinger-egyenletének egzakt megoldásából származó függvények. A gyakorlatban a jól kezelhető *Gauss* típusú függvényeket alkalmazzák [19-22]. Az alap építőfüggvényeket *primitívek*nek nevezik, mivel ezek már nem bonthatók további komponensekre. Általános alakjuk:

$$g(r) = Ax^n y^m z^p e^{-kr^2} \quad (9)$$

A függvény két részből áll: az  $e^{-kr^2}$  kifejezés jelenti azt az ún. radiális részt, amelyben független változóként csak az atommagtól való távolság  $r$  szerepel, a  $k$  exponens a függvény meredekségét dönti el. Az  $x^n y^m z^p$  szorzat fejezi ki az irányítottságot, ahol  $x$ ,  $y$ ,  $z$  az  $e_3$  térbeli koordináták,  $s$  pályák esetén az azokat felépítő függvényekben ez a szorzat 1. A három kitevő összege a pálya mellékkvantumszámának felel meg. Az  $A$  konstans a normáláshoz szükséges (a függvény egész térre kiterjesztett integráljának, azaz az elektron előfordulási valószínűségének, 1-nek kell lennie). Az atomi pályákat a primitívekből a függvények és súlyozótényezőik szorzatösszegével hozzuk létre:

$$G(r) = \sum d_i g_i(r) \quad (10)$$

A  $d_i$  koefficiens azt befolyásolja, hogy az adott függvény-építőelem milyen súlyozással vesz részt az atomi pályák felépítésében, a  $G(r)$  pályát felépítő primitívek  $k$  exponensei pedig a pálya egészének a kompaktságát határozzák meg. A több primitív használatát az teszi szükségessé, hogy mind az atommaghoz közel, mind attól távolabb, egyaránt jól kell leírnia az elektroneloszlást a függvénynek, tehát gyorsabb lefutású, *kompaktabb* (nagy  $k$  exponensú) és lapultabb, *diffúzabb* (kis  $k$  exponensú) komponensek is kellenek. A legelterjedtebben alkalmazott bázisfüggvény-készletek a *Pople* típusú Gauss függvények [21-33]. Mivel a témához ezek kapcsolódnak közvetlenül, csak ezek

tárgyalására szorítkozom. A *kettős hasított vegyérték bázisok* (3-21G, 6-31G) esetében a vegyértékhéjat felépítő atomi pályákat két függvénysorozat definiálja. Az atomtörzset felépítő atomi pályák 3, ill. 6 primitív ből épülnek fel, a vegyértékhéj egyik pályasorozata 2, ill. 3 primitív kombinációja, a másik sorozat tagjai pedig 1-1 primitív ből állnak, mindkét esetben. Nagyobb molekulák (pl. polipeptidek) esetében a 3-21G bázist [23-25] használják, néhány tíz atomból álló molekulák geometria-optimalizálásánál a 6-31G bázist [26-29]. A *6-311G hármás hasított vegyérték bázis* [30-32] esetében, a vegyértékhéjhoz három függvénysorozat tartozik, ezek közül egyik sorozat tagjai 3, a másik két sorozat tagjai 1-1 primitív ből épülnek fel. A molekula elektronszerkezetének pontosabb közelítéséhez, különösen pedig a jobb geometriákhoz, sok esetben szükség van az adott atom alapállapotában vagy kötő állapotában előforduló betöltött vagy félig betöltött pályákon túlmenően, olyan ún. *polarizációs bázisfüggvények* bevezetésére is [28,30], amelyek nagyobb mellékkvantumszámú, alapállapotban betöltetlen pályákat reprezentálnak. Ha csak a nem-hidrogén (és nem hélium) atomokon alkalmazunk ilyen függvényeket, a legegyszerűbb ilyen függvénykészlet a 6-31G\* más néven 6-31G(d). Ennél a második periódustól kezdve, az s-, és a p- mező elemeihez tartozó atomokhoz egy teljes sorozat d orbitált adunk, az átmeneti fémek atomjaihoz pedig egy sorozat f orbitált. Ezen felül a hidrogénatomokhoz ill. héliumatomhoz is adhatunk egy sorozat p orbitált, ez a 6-31G\*\* más néven 6-31G(d,p) bázisfüggvény-készlet. Lehetőség van több sorozat hozzáadására is, pl. (2df,2pd). Ha olyan rendszereket, problémákat modellezünk, ahol az elektronsűrűséget a térnek az atommagoktól távol eső részében is megfelelően le kell tudnunk írni, például anionok, szabad gyökök esetében, vagy a távolsággal gyorsan gyengülő (pl. vdW, hidrogénhíd) kölcsönhatásokat vizsgálatánál, akkor szükség van olyan további kiegészítő függvényekre, amelyeknek az exponense nagyon kicsi, ennek következményeként az atommagtól való távolság növekedésével, nagyon lassan csökken az értékük [33], ezek az ún. *diffúz függvények*. Ha pl. a 6-31G bázishoz csak a második ill. magasabb periódusba tartozó atomoknál adunk ilyen függvényeket, akkor kapjuk a 6-31+G készletet, ha ezen kívül a H és He atomokat is bővítjük diffúz függvényekkel, az a 6-31++G bázis.

### 2.1.3 A Hartree-Fock-Roothaan- modell

A legegyszerűbb közelítés, a *Hartree-Fock-Roothaan* (HFR) – vagy gyakoribb nevén Hartree-Fock (HF) – módszer. Tárgyalását egyrészt az indokolja, hogy az összes többi módszernek ez képezi a viszonyítási pontját, ehhez képest jellemzik a számításigényüket és a pontosságukat, másrészt az alapját adja, valamilyen formában részét képezi a klasszikus korrelációs (2.1.4.1 fejezet) módszereknek is. Az általános formulával összhangban ((6) összefüggés), a teljes elektron Hamilton-operátort egyelektronos és kételektronos komponensekre bontják fel, aszerint, hogy az adott rész-operátorban egy vagy két elektron koordinátái szerepelnek-e [17-21,34]. Az egyelektronos komponensek könnyen kiszámíthatóak, mivel nem mások, mint az elektronok kinetikus energiájához és a mag-elektron Coulomb kölcsönhatáshoz tartozó operátorok [21].

$$\hat{H}_1 = \sum_a^{\text{el}} \left( -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m_{\text{el}}} \nabla_a^2 - \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_A^m \frac{Z_A}{r_{Aa}} \right) = \sum_a^{\text{el}} \hat{h}_1(a) \quad (11a)$$

A problémát, ami a Schrödinger-egyenlet egzakt megoldását molekulákra lehetetlenné teszi, a kételektronos komponensek okozzák [21]:

$$\hat{H}_2 = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_a^{\text{el}} \sum_{b>a}^{\text{el}} \frac{1}{r_{ab}} = \sum_a^{\text{el}} \sum_{b>a}^{\text{el}} \hat{h}_2(a,b) \quad (11b)$$

Ezek ugyanis – annak ellenére, hogy a fenti operátor kifejezése első ránézésre formailag olyan, mint egy egyszerű Coulomb-kölcsönhatásé – a teljes energia-egyenletben nem számíthatóak egyszerűen, a klasszikus Coulomb-törvény alapján, mert a Coulomb-kölcsönhatáson kívül más elektron-elektron kölcsönhatások is léteznek. A Hartree-Fock módszer, nem is kezeli a két elektronos tagokat explicit módon, páronkénti kölcsönhatásként, hanem úgy veszi, hogy az egyes elektronok, külön-külön lépnek kölcsönhatásba a többi elektron pályafüggvényeinek ( $\varphi_{j(b)}$ ) négyzete (azaz fizikailag az elektronsűrűség hozzájárulásuk) által definiált közös „elektronfelhővel”, így a kölcsönhatást mondhatjuk úgy, hogy „pszeudo-egyelektronos” komponensek összegével, egy *effektív potenciál operátorral*,  $V_1^{\text{eff}}(a)$  írja le [21]:

$$\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_a^{\text{el}} \sum_{b>a}^{\text{el}} \frac{\varphi_{j(b)}^2}{r_{ab}} \approx \sum_a^{\text{el}} V_1^{\text{eff}}(a) \quad (12)$$

A HF energia a következő komponensekből áll:

$$E_{\text{HF}} = E_{\text{pot,m,m}} + E_{\text{kin,el}} + E_{\text{pot,el,m}} + E_{\text{Coul,el,el}} + E_{\text{X,el,el}} \quad (13)$$

Az első három tag a Schrödinger-egyenletből ismert „0-elektronos” ill. egyelektronos tagokkal azonos, az utolsó két tag a Schrödinger egyenlet kételektronos részének közelítése:  $E_{\text{Coul,el,el}}$  az elektronok közti klasszikus fizikai, *elektrosztatikus Coulomb-kölcsönhatásokból* származó tag, és *energiatöbbletet* jelent,  $E_{\text{X,el,el}}$  az azonos spinű elektronok megkülönböztethetlenségéből, felcserélhetőségéből adódó *elektronkicserélődési energia*, amely *negatív előjelű*, és nincsen klasszikus fizikai értelmezése [19-21]. Kvantumfizikai értelemben azt a tényt fejezi ki, hogy az *azonos spinű elektronok nem lehetnek azonos térrészben*, „kerülik egymást” – mozgásuk és térbeli helyzetük csatolt, egymástól nem független – tehát a HF modell az elektronkorreláció egy részét magában foglalja. Ez a közelítés azonban még kiegészítésre szorul, mert az ellentétes spinű elektronok mozgása is csatolt. (A továbbiakban, az általánosan elterjedt szóhasználat szerint, az elektron-korreláció kifejezés, külön megnevezés nélkül, ez utóbbira vonatkozik.) Ezt a Hartree-Fock módszer teljesen elhanyagolja, az elméleti modell semmilyen explicit (mint a *poszt-HF ab initio* módszerek, ld. később), részben explicit / részben implicit (mint a *DFT*, ld. ott) vagy teljesen implicit (mint a *szemiempirikus* módszerek, ld. később) formában nem tartalmazza. Az elektronkorreláció lényegében azt eredményezi, hogy az elektronok igyekeznek „kitérni egymás útjából”, távolabb kerülnek egymástól ahhoz képest, mintha nem lenne korreláció, ezért a *korreláció figyelembevétele nélküli számítások esetében az elektronok közelebb vannak egymáshoz a ténylegesnél, így túlbecsüljük az elektronok közti elektrosztatikus taszítás mértékét*, következésképpen a rendszer energiája magasabb lesz, mint a korrelációt is figyelembe vevő módszereknél [19-21]. A bázisfüggvénykészlet bővítésével természetesen az energiaértékek javulnak, de csak a Hartree-Fock (HF) közelítéssel egyáltalán elérhető legjobb energiaérték, az ún. *Hartree-Fock-limit* ( $E_{\text{HFL}}$ ) felé konvergálnak, amit úgy definiálnak, mint *az a HF energia, amit elvileg végtelen számú primitívből álló bázison kaphatunk* [19-21]. A korreláció figyelembe vételével kapott energia és a Hartree-Fock számításból kapott energia különbsége az elektronkorrelációs energia ( $\Delta E_{\text{kor}}$ ), aminek a mértéke természetesen függ a használt korrelációs módszertől.



#### 2.1.4 Az elektron-korreláció számításának módszerei

Az elektronkorreláció beépítése a modellbe többféleképpen történhet [19-21]:

I.) Az alapállapoton kívül figyelembe vehetjük a gerjesztett állapotokat is, ezen alapulnak a *klasszikus poszt-HF módszerek*.

II.) Az elektron-korrelációt nem egzakt elméleti úton, hanem közelítő összefüggésekkel írjuk le, amelyeket úgy kapunk, hogy kísérleti adatokra illesztjük – de azokkal nem helyettesítjük az egyes kémiai elemekre szabott paraméterekként – a matematikai formulát. Így járnak el a *sűrűségfunkcionál-módszerek* (DFT, Density Functional Theory) esetében. Bizonyos szempontból tehát ezeket is szemempirikus módszereknek tekinthetjük, ha nem is a szó klasszikus értelmében.

III.) A molekula energiáját definiáló Hamilton-operátort úgy szerkesztjük meg, hogy bizonyos energiatagokat klasszikus mechanikával, másokat kvantummechanikával közelítünk, vagy felosztjuk a molekulát rétegekre, és csak a számunkra legfontosabb részt számítjuk nagyobb pontosságú (korrelációs) módszerrel, a többi részét valamilyen egyszerű közelítéssel modellezzük. Ez a *hibrid (ONIOM ill. QM/MM) módszereknél* használt stratégia [35-38].

IV.) Amennyiben a kiszámítandó tulajdonságok pontossága nem feltétlenül igényel *ab initio* számításokat, de a molekula egészére kvantumkémiai megközelítés kell, akkor jönnek szóba a szemempirikus módszerek [39-49]. Ezeknél egyáltalán nem számítják ki magát az elektron-korrelációt, hanem kísérletes, vagy *ab initio* számításokból kapott adatokra illesztett, az adott kémiai elemre szabott paraméterekkel helyettesítik. A számítások gyorsítása végett az atomtörzset befagyasztják, a vegyérték-héj-pályák átfedéseinek többségét elhanyagolják, és a lehető legegyszerűbb bázisfüggvény készletet alkalmazzák. Ilyen módszerek: a *CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap)* módszer [39], az *INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap)* módszer [40], és az *NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap)* módszerek [41-49] módszerek. Ez utóbbihoz tartoznak a klasszikus *MNDO* [41,46], *AMI* [42,46], *PM3* [43-46], az *MNDO/d* [47], és *PM3tm* módszerek, továbbá a viszonylag újnak tekinthető *RMI* [48], *PM6* és *PM7* [49a,b] módszerek. Ma már léteznek olyan kémiai modellező programok, amelyek több ezer atomos molekulákra lehetővé teszik az ilyen típusú számításokat.

#### 2.1.4.1 Klasszikus poszt-Hartree-Fock módszerek

A klasszikus poszt-HF módszerek [19-21] esetében – függetlenül a matematikai megközelítés módjától – úgy keresünk választ arra a kérdésre, hogy az elektronkorreláció mit, és milyen mértékben befolyásol, hogy az alapállapotú rendszer hullámfüggvényén kívül figyelembe vesszük a gerjesztett állapotokat is, előállítjuk a különböző állapotokhoz tartozó hullámfüggvényeknek lineárkombinációit, és megkeressük a lineárkoefficiensek azon sorozatait, amelyeknél a rendszer összenergiája a legkedvezőbb (ld. még 4.2). Fontos mindenekelőtt megjegyezni, hogy ezen módszerek alkalmazásakor, a pontos korrelációs energia kiszámításához lehetőség szerint minél összetettebb bázisfüggvény-készletet kell használni, mert a gerjesztésekhez sok virtuális pálya szükséges, így a túl kicsi bázis használatából adódó hiba semmissé teheti azt az előnyt, ami az elektronkorreláció figyelembe vételéből származik.

#### 2.1.4.2 Sűrűségfukcionál elmélet, DFT (Density Functional Theory)

A klasszikus poszt-HF számítások gyakorlati megvalósításának jelentős idő- és erőforrás szükséglete miatt igény mutatkozott olyan módszerekre, amelyek a Hartree-Fock közelítésnél pontosabban, de a klasszikus poszt-HF módszereknél lényegesen kevesebb számításigénnyel írják le a molekulák szerkezetét és tulajdonságait. Erre a lehetőséget a hullámfüggvény helyett az elektronsűrűsége alapuló megközelítés adta. Az ötlet alapját a *Hohenberg-Kohn tételek* [50-52] képezik:

- Az *I. tétel* kimondja, hogy az adott térbeli pontban észlelhető elektronsűrűség  $\rho(\mathbf{r})$  egyértelműen definiálja a rendszerre ható külső potenciált. Molekulák esetében a rendszer az elektronokat jelenti, a külső potenciál pedig az atommagokat.
- A *II. tétel* szerint a pontosan megadott elektronsűrűséghez tartozik a legkisebb energia, ebből következően variációs (iteratív) úton közelíthetünk a pontos elektronsűrűség leírásához: kisebb energia = jobb közelítő megoldás.

A problémamegoldás lényege a következő: Adott egy rendszer, amelyben egyértelműen definiált az atommagok száma, helyzete (Born-Oppenheimer közelítéssel rögzítve), és minősége, valamint a rendszerben lévő elektronok száma. Az elektronsűrűség ugyan a hullámfüggvényből származtatható, de a Hohenberg-Kohn tételek alapján kikerülhetjük a hullámfüggvényt, mint fogalmat, és közvetlenül az elektronsűrűségből indulhatunk ki. Az *I. tételnek* az a következménye, hogy *a rendszer minden tulajdonsága az*

*elektronsűrűség függvénye*, abból levezethető (analóg módon azzal, hogy a hullámfüggvény-alapú módszereknél minden a hullámfüggvényből származik). Ha tehát ismerjük a rendszer egyes pontjaiban az elektronsűrűséget, akkor kiszámíthatjuk a rendszer tulajdonságait. Fontos kiemelni, hogy eredeti formájukban a *DFT-módszerek csak alapállapotú rendszerek leírására alkalmasak*, a Hohenberg-Kohn tételek a gerjesztett állapotokra nem érvényesek (kifejlesztettek olyan módszert, ami ezt kiküszöböli, de ehhez időfüggő – TD, Time Dependent – DFT számítások kellenek). A rendszer teljes elektronenergiája:

$$E = E_{\text{kin}} + E_{\text{Coul,m,el}} + E_{\text{Coul,el,el}} + \underbrace{\Delta E_{\text{kin}} + \Delta E_{\text{el,el}}}_{E_{\text{xc}}} \quad (14)$$

Az első tag az egyes elektronok kinetikus energiájának egymástól független része, a hullámfüggvény alapú értelmezéssel analóg módon számítható. A második és harmadik tag a mag-elektron és az elektron-elektron klasszikus Coulomb elektrosztatikus kölcsönhatásokat tartalmazza. Az egyenlet első tagja nem a teljes kinetikus energia, mert az elektronkorreláció módosítja a teljes kinetikus energiát is, ez utóbbi különbséget tartalmazza a  $\Delta E_{\text{kin}}$  tag. Végül az utolsó tag tartalmaz minden nem-klasszikus elektron-elektron kölcsönhatást. A két korrekciós tag együtt a *kicserélődési-korrelációs energia*,  $E_{\text{xc}}$ . Az orbitálok nem a klasszikus, hullámfüggvény alapú orbitálok, hanem az elektronsűrűségből „visszafelé” származtatott *Kohn-Sham orbitálok*, amelyek fogalma absztrakt matematikai termék, nincs fizikai értelmezése, viszont a  $\rho(\mathbf{r}) = \sum_a^{\text{el}} \int \varphi_a^2 d\mathbf{r}$

összefüggés alapján kapcsolatba hozhatóak az elektronsűrűséggel, ami valós fizikai fogalom. Az első három tag egzakt módon számítható, az  $E_{\text{xc}}$  viszont csak közelítéssel, ún. *funkcionálok* segítségével (ld. még 4.1). A funkcionál függvények sorozatához számok sorozatát rendel. A DFT esetében a funkcionál energiaértéket rendel az elektronsűrűséghez, hasonló módon, mint ahogy a Schrödinger-egyenletben a Hamilton-operátor a hullámfüggvényhez rendel a teljes energiát. Sajnos, a funkcionál pontos, analitikus elméleti formája sem ismert, ezért elméleti szempontból ugyanaz a probléma, mint ami a hullámfüggvény alapú módszereknél a hullámfüggvény és a kételektron operátorok esetében. A gyakorlatban az  $E_{\text{xc}}$  kísérletes paramétereket is tartalmazó közelítő formulák szerint számítható. Az energiát felbontják az  $E_{\text{x}}$  és  $E_{\text{c}}$  tagokra, és az előbbihez egy *kicserélődési*, az utóbbihoz egy *korrelációs* funkcionált

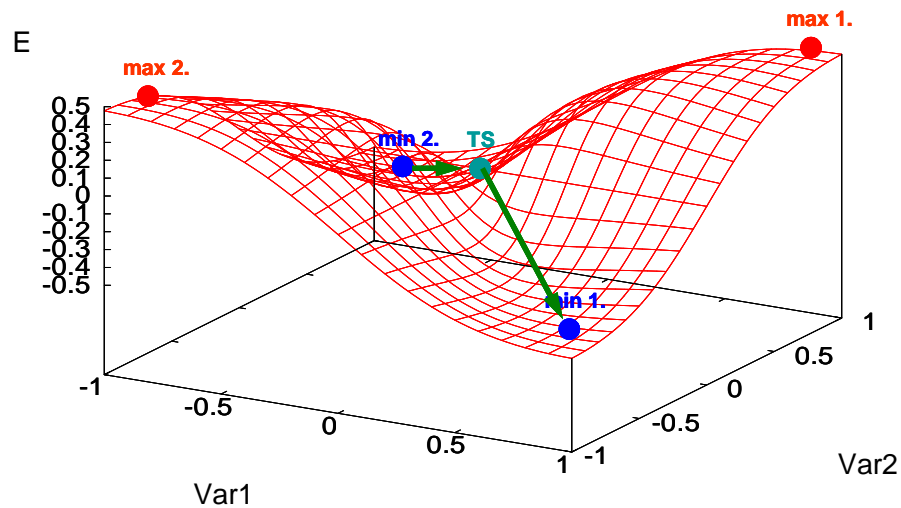
rendelnek, a HF-al analóg módon számított kinetikus energia és az teljes kinetikus energia eltérését a kicserélődési funkcionál tartalmazza.

### 2.1.5 Molekulák optimális szerkezeteinek keresése

Az eddigiekben arról írtam, hogy egy adott az atommagok egy adott térbeli elrendeződéséhez/konfigurációjához (továbbiakban geometria) tartozó energiát hogyan tudjuk számítani. A geometria módosításával ez az energia természetesen módosul. A geometriát megadhatjuk az  $e_3$  térbeli Descartes-koordinátákkal is, de molekuláris rendszerek esetében célszerűbb az ún. belső koordinátákat – kötéshosszak, kötésszögek ill. torziós szögek – használni. A definíció tágabb értelmezést is lehetővé tesz, kötéshossz helyett atom-atom távolságokról, A-B-C atomok közti kötésszög helyett az A-B és B-C egyenesek közbezárt szögéről, A-B-C-D torziós szög helyett az A-B-C atomok által definiált sík és a B-C-D atomok által definiált sík közrezárt szögéről is beszélhetünk [53], de többnyire ezeket célszerű úgy megválasztani, hogy egymással kötésháló szerint szomszédos 2, 3 vagy 4 atom definiálja őket. Ha egyetlen ilyen koordináta változásának a teljes energiára kifejtett hatását vizsgáljuk, akkor ezt grafikusán ábrázolva egy  $y = f(x)$  *potenciális energia görbét* kapunk, ahol az  $x$  a koordináta aktuális értéke,  $y$  az energia [19,21]. Két koordináta együttes hatását ábrázolva, egy háromdimenziós *potenciális energia felületet* kapunk (PES, Potential Energy Surface, 8. ábra), amely egy  $y = f(x_1, x_2)$  függvénykapcsolatot jelent (ld. még 4.3 ill. 4.4). Általánosságban véve,  $N$  db koordinátára felírható az  $y = f(x_1, x_2, x_3, \dots, x_N)$  függvénykapcsolat, így egy *potenciális energia hiperfelületet* kapunk [19,21]. A feladat tulajdonképpen ezen függvények nevezetes pontjainak megkeresése, egy-, vagy többváltozós szélsőérték-keresési probléma [54,55]. Például egy  $r$  kötéshossz módosításának energiára gyakorolt hatását vizsgálva, a deriváltak:

$$\frac{dE}{dr} = \lim_{(r-r_0) \rightarrow 0} \frac{E-E_0}{r-r_0} \quad \text{ill.} \quad \frac{d^2E}{dr^2} = \lim_{(r-r_0) \rightarrow 0} \frac{E-E_0}{(r-r_0)^2} \quad (15)$$

A szélsőértékek esetében az első derivált 0, a második derivált maximum esetén negatív, minimum esetén pozitív érték. A minimum felé való haladásra az első deriváltból következtethetünk: minimum felé haladunk, ha előjele negatív, és annál közelebb vagyunk a minimumhoz, minél kisebb az abszolút értéke.



**8. ábra** Egy általános, kétváltozós potenciális energia felület

Az első derivált általánosan használt elnevezése a *gradiens*, az abszolút értékének a neve pedig a *gradiens normája* (GNorm, Gradient Norm). Több koordinátára felírható a parciális deriváltakkal definiált *g* *gradiens vektor* [19,21,54]:

$$\mathbf{g} = \begin{bmatrix} \frac{\partial E}{\partial x_1} \\ \frac{\partial E}{\partial x_2} \\ \dots \\ \frac{\partial E}{\partial x_N} \end{bmatrix} \quad \text{gyakori jelölése még: } \nabla E(x_1, x_2, \dots, x_N) \quad (16)$$

Az egyes parciális deriváltak előjele utal arra, hogy az adott koordináta változtatásának aktuális iránya (növelése ill. csökkentése) jó-e, az abszolút értékük pedig jelzi, hogy az adott pontban az egyes koordináták egységnyi változtatása mennyire befolyásolja az energia változását. A gradiens vektor normája pedig:

$$\text{GNorm} = \sqrt{\sum_i \left(\frac{\partial E}{\partial x_i}\right)^2} \quad (17)$$

Néha az *f* erővektor szerepel az egyenletekben, ami a gradiens vektor negatív előjellel.

A másodrendű parciális deriváltak egy, a főátlóra szimmetrikus  $\mathbf{H}$  mátrixot definiálnak [21], ezt *Hess-mátrixnak (Hessian)* hívják:

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 E}{\partial x_1^2} & \frac{\partial^2 E}{\partial x_1 x_2} & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial x_1 x_N} \\ \frac{\partial^2 E}{\partial x_1 x_2} & \frac{\partial^2 E}{\partial x_2^2} & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial x_2 x_N} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \frac{\partial^2 E}{\partial x_1 x_N} & \frac{\partial^2 E}{\partial x_2 x_N} & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial x_N^2} \end{bmatrix} \quad (18)$$

*Energiaminimum* (8. ábra: min1., min2.) esetében az összes második derivált előjele pozitív, *elsőrendű nyeregpon*t – pl. valamely kémiai reakció átmeneti állapota – esetén (8. ábra: TS) pedig egyetlen negatív előjelű második derivált van (*k-adrendű nyeregpon*tról beszélünk, ha *k* db negatív második derivált van). *Maximumok* esetében (8. ábra: max 1., max 2.) az összes második derivált negatív (a 3D és hiperfelületeken a maximumoknak nincsen kémiai jelentőségük, sőt *de facto nem léteznek* a hozzájuk tartozó szerkezetek, kétdimenziós potenciálgörbéken – minekutána 2 dimenzióban nyeregpontok nem léteznek – az átmeneti állapotokat jelentik). A nevezetes pont mibenlétét csakis a Hess-mátrix alapján tudjuk megállapítani, a gradiens-vektor ehhez önmagában nem elegendő. Másrészt, a Hess-mátrix ismerete további fontos alkalmazásokhoz, pl. a molekularezgések kiszámításához szükséges (ld. még 4.5). Alapvetően azért is fontos a geometria-optimalizálás, mert *bármely molekuláris tulajdonság kiszámításának csakis akkor van értelme, ha a szerkezet, amelyre számoljuk, energiaminimum vagy átmeneti állapot*. Az energiaminimum-kereséshez használt algoritmusok (ld. még 4.3) a legközelebbi lokális minimumot találják meg, – amelyik szerencsés (de ritka) esetben egyben a globális minimum is. Az átmeneti állapotok (TS) keresése bonyolultabb probléma, mert ilyenkor olyan pontot keresünk, amelyik az egyik változó (koordináta) szerint maximum, a többi változóra nézve minimum, tehát az energia csökkenése nem feltétlenül jelenti az optimalizálás jó irányba haladását, nagyon gyakori, hogy egy energiaminimumba jutunk a várt TS helyett.

### 2.1.6 Az oldószerközeg modellezése

Az oldószer, mint közeg figyelembevétele sok reakció esetében kiemelt jelentőségű. Különösen vonatkozik ez olyan reakciókra, amelyekben töltéssel rendelkező részecskék vesznek részt, vagy ahol az oldószer molekulák maguk is reaktánsok. Az oldószer kölcsönhatásba lép a molekulákkal, ezáltal befolyásolja a különböző lehetséges szerkezetek intramolekuláris és intermolekuláris kölcsönhatásait is, módosítja a konformerek és tautomerek [56-58], reaktánsok, az átmeneti állapotok, köztitermékek és végtermékek energiáját, ami végső soron megváltoztathatja a reakciók preferenciáját. A szolvatációt energetikailag a szolvatációs szabadentalpia jellemzi. A *szolvatációs standard szabadentalpia*  $\Delta G_{\text{sol}}^0$  az a szabadentalpia változás, amely 298,15K hőmérsékleten és  $p=1,01325 \times 10^5$  Pa nyomásnál, egyensúlyban lévő rendszerben az adott anyag gázfázisban diszpergált 1 mol/dm<sup>3</sup> koncentrációja esetén, abból az anyag 1 mol/dm<sup>3</sup> koncentrációjú oldatának létrehozását kíséri [21,59]. Az egyenlet bármely hőmérsékletre kiterjeszhető, és az általános koncentráció (egyensúly) - szabadentalpia összefüggést követi:

$$\Delta G_{\text{sol}}^0 (M) = -RT \lim_{[M]_{\text{sol}}/[M]_{\text{vac}} \rightarrow 0} \ln \left( \frac{[M]_{\text{sol}}}{[M]_{\text{vac}}} \right) \quad (19)$$

Ahol  $[M]_{\text{sol}}$  és  $[M]_{\text{vac}}$  az adott molekula koncentrációja oldatban és gázfázisban (vákuumban), T pedig az abszolút hőmérséklet.

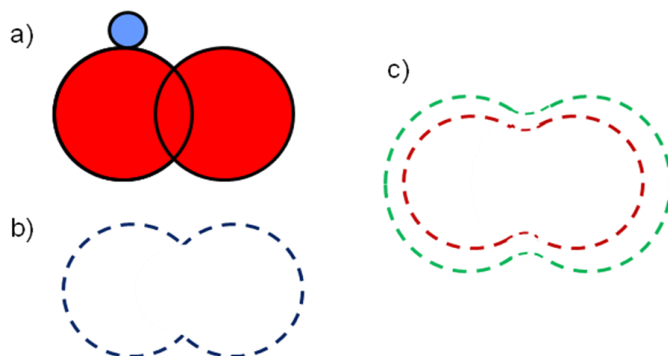
#### 2.1.6.1 Explicit szolvatáció

A legkézenfekvőbb – ám leginkább számolásigényes – megoldás az, ha a vizsgált molekulá(ka)t körberakjuk oldószer molekulákkal. Ezt hívjuk *explicit szolvatációnak*. A módszer sarokpontját képezi, hogy az oldószer molekulákat megfelelően helyezzük el a térben, figyelembe véve az oldott anyag és a többi oldószer molekula térigényét. Az explicit szolvatáció során egy olyan, téglatest alakú dobozban vannak a molekulák, amelyből bármelyik oldalán kilépve, a vele szemközti oldalán visszajutnak a dobozba. Ez biztosítja azt, hogy a szélső oldószer molekulák a doboz belsejében lévőkkel egyenértékűek legyenek – e nélkül a szélső molekulák egyik oldala a vákuummal érintkezne, és ez jelentősen módosítaná az intermolekuláris kölcsönhatásokból adódó energiájukat. Az ilyen környezetet nevezik *periodikus határfeltételekkel rendelkező rendszernek*. Az explicit szolvatáció korlátozottan használható *ab initio* számításoknál, mert egy-egy oldószer molekula hozzáadása a rendszert alkotó bázisfüggvények számát

jelentősen növeli. Általában csak néhány, a rendszer jellemzéséhez feltétlenül szükséges oldószer molekulát vesznek figyelembe explicit módon, a többit kontinuum módszerekkel reprezentálják.

#### 2.1.6.2 Kontinuum módszerek

Az implicit szolvatációs modellek az oldószert egy olyan *homogén, nem-molekuláris, adott dielektromos állandójú közegként (kontinuum) kezelik, amely polarizálható*, így amikor a kontinuumba behelyezzük a molekulát, mivel annak felületén az elektronsűrűség térbeli  $\sigma(x,y,z)$  egyenetlen eloszlásának megfelelően, töltés-megosztás, molekuláris elektrosztatikus potenciál (MEP,  $V_M$ ) van jelen, az a molekula által képzett üreg falán mintegy ennek megfelelő tükörképként töltés-megosztást generál (image charges). Ez a polarizált oldószer üreg felület így egy külső elektrosztatikus potenciált képvisel ( $V_{elx}$ ), ez az ún. *kölcsönhatási erőter* ami visszahat a beágyazott molekulában az elektronsűrűség-eloszlásra, polarizálja a molekulát [20,21,60].



**9. ábra** A próbagömb modell (a), a van der Waals (b) valamint a SAS és SES molekulafelületek (c) a) piros: molekula, kék: oldószermolekula, b) sötétkék: van der Waals felület, c) SES (bordó), SAS(zöld)

Az oldószer-üreget a molekulafelület alapján, annak skálázásával kapjuk meg, bár egyes módszerek egyszerűen gömbnek vagy ellipszoidnak veszik. A molekulafelületet definiálhatják:

1) A molekula atomjai van der Waals sugarainak megfelelő gömbökkel, a gömbök molekulán belülré eső részeinek kimetszésével és elhagyásával, ez a *van der Waals felület*.

2a) Az adott oldószer egy részecskéjét „próbagömbként” a molekulán végiggörgetve [60], az *oldószer által elérhető felülettel (SAS, Solvent Accessible Surface)*, ami a



próbagömb középpontja által definiált elérhető felületet jelenti (ez a definícióból adódóan mindig nagyobb, mint a van der Waals felület), vagy

2b) az *oldószertől elzárt felülettel* (SES, *Solvent Excluded Surface*, másnéven *Connolly felület*), ami a gömb molekulát érintő pontjai által definiált felület (következésképpen  $SES < SAS$ ).

A különböző molekulafelületek alakját és viszonyát szemlélteti az 9. ábra: a) a molekula felületén az oldószermolekula próbagömb, b) a van der Waals felület, az atomi gömbök határánál a metszetes kialakításból adódó éles bemélyedésekkel, c) SES és SAS: az atomi gömbök határai lekerekítettek, mivel a próbagömb nem fér a bemélyedésekbe.

3) A molekula *kiszámított elektronsűrűségének egy adott konstans értékénél* vett felület is definiálható (*elektronsűrűségi izofelület*), ami az előbbiekhöz képest pontosabb, de számításigényesebb változat, és gyakorlatilag csak a kvantumkémiai módszereknél beszélhetünk ténylegesen, explicit módon ilyen felületről. Mivel egy gömb felületi pontjainak száma elméletben végtelen, de a számítási idő és kapacitás véges, ezért matematikailag az adott felületeket (molekula vagy üreg) háromszögekből kialakított (triangulation), gömbformához közelítő poliéderekből hozzák létre. A háromszög alakú felület-elemeket *tessera*nak nevezik [60-62]. A kontinuum módszerek alkalmazásakor a feladat a solvatációs szabadentalpiát leíró, makroszkopikus (tömbfázisokra vonatkozó) termodinamikai egyenlet (19) összekapcsolása az egyedi molekulák szintjén számítható molekuláris energiakomponensekkel. A solvatációs szabadentalpia – termodinamikai korrekció nélkül – molekuláris szinten, általánosan véve a következő módokon bontható fel tagokra [60]:

$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta G_{\text{elst}} + \Delta G_{\text{drc}} = \Delta G_{\text{elst}} + \Delta G_{\text{vdW}} + \Delta G_{\text{cav}} \quad (20a)$$

$$\Delta G_{\text{drc}} = \Delta G_{\text{disp}} + \Delta G_{\text{rep}} + \Delta G_{\text{cav}} \quad (20b)$$

$$\Delta G_{\text{vdW}} = \Delta G_{\text{disp}} + \Delta G_{\text{rep}} \quad (20c)$$

A legalapvetőbb felbontás a (20a) szerinti,  $\Delta G_{\text{elst}}$  elektrosztatikus és  $\Delta G_{\text{drc}}$  nem-elektrosztatikus kölcsönhatásokra. A nem-elektrosztatikus rész alapvetően három tagból áll (20b), ahol  $\Delta G_{\text{disp}}$  és  $\Delta G_{\text{rep}}$  együttesen adják a van der Waals féle kölcsönhatásokat  $\Delta G_{\text{vdW}}$  - az energetikailag kedvező diszperziós kölcsönhatási (disp) és a kedvezőtlen, szterikus taszítási (rep) tagokkal, míg  $\Delta G_{\text{cav}}$  az üregképzéshez (cavitation) szükséges többletenergia.

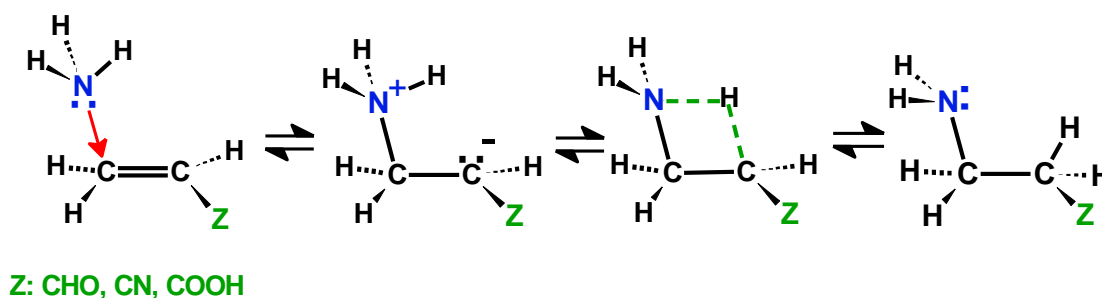
## 2.2 Irodalmi áttekintés

### 2.2.1 A Michael addíció regioszelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában

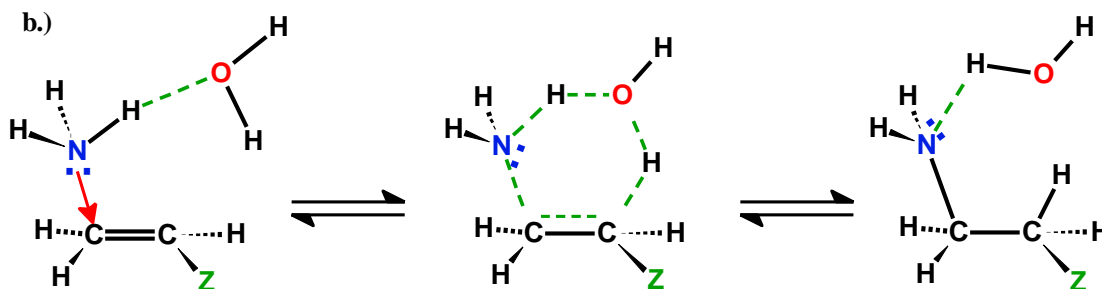
#### 2.2.1.1 A nukleofil addíciók típusai és lehetséges mechanizmusai $\alpha,\beta$ -telítetlen oxovegyületek és karbonsavszármazékok esetében

A reakciómechanizmusok vizsgálatának egyik alapvető pontja, hogy az egyes elemi reakciólépések milyen sorrendben mehetnek végbe.

a.)



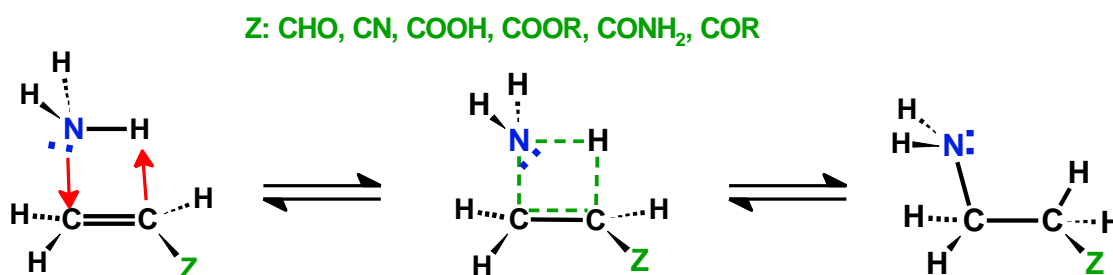
b.)



10. ábra Az ammónia 3,4-addíciójának mechanizmusára L. Pardo és R. Osman [63] által vizsgált sémák

E téma vonatkozásában, *L. Pardo, R. Osman és mtsaik* [63] a témához szorosan kapcsolódó, alapvető fontosságú kvantumkémiai számításokat végeztek. Ammónia akroleinnel, akrilnitrillel és akrilsavval lezajló Michael-addícióját modellezték. A szerkezeteket HF/6-31G szinten optimalizálták, Mulliken-féle töltéeloszlás analízist végeztek HF/6-31G\* szinten, és az elektron-korrelációs energiát MP2/6-31G\* szinten számították ki. Az eredményeket korrigálták a nullpont-energiákkal, és az *A.A. Rashin* módszere szerinti [64] solvatációs energiákkal. A 3,4-*vicinális addícióra* (a cikkben 1,2-addícióként hivatkoznak rá, mi fenntartjuk ezt a megjelölést a karbonilcsoporton lejátszódó reakcióra) – amikor a karbonil-oxigén változatlan marad (10. ábra), nem alakul ki enol-formája – két sémát vizsgáltak: egy direkt, és egy vízmolekula-beékelődéses sémát. Az első esetben először egy ikerionos szerkezet képződik, amely

egy intramolekuláris proton-átugrással stabilizálódik, a második mechanizmus esetében kevésbé drasztikus a töltésszétválás, a keletkező negatív és pozitív töltések „elkenődnek” a vízmolekula beékelődése miatt, ezért lényegében nem alakul ikerionos szerkezet. Elméleti megfontolások alapján, a 3,4-vicinális addícióra feltételezhető egy olyan, az a) esethez közel eső, oldószer-beékelődés nélkül végbemenő mechanizmus is, ahol a reakció egyetlen, összehangolt lépésben (koncertáltan) megy végbe, ezzel azonban a szerzők nem számoltak (11. ábra).

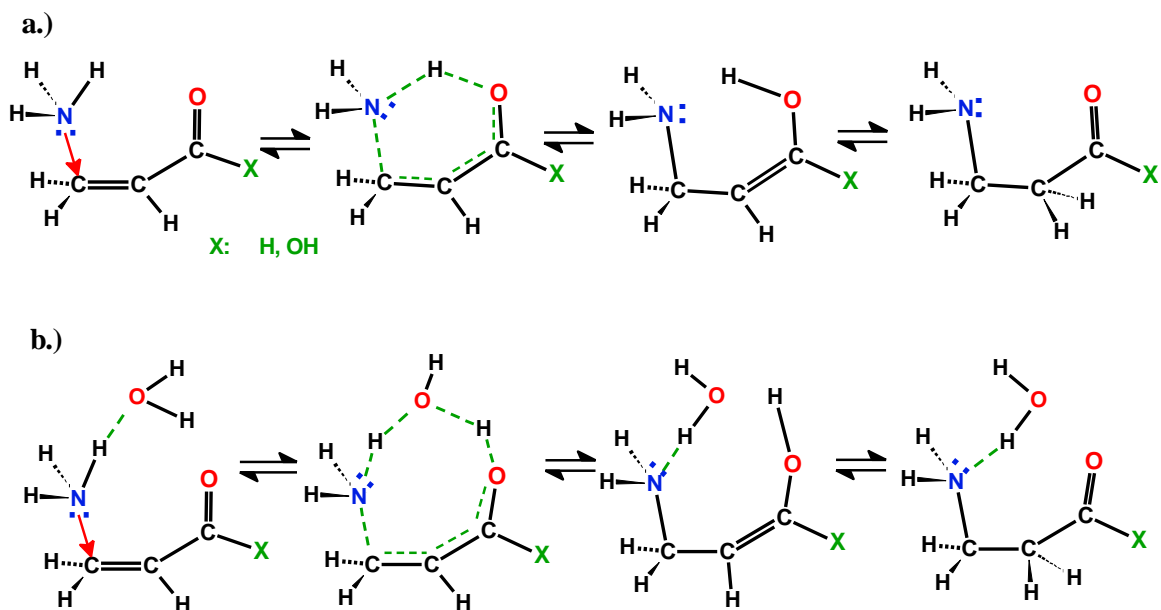


**11. ábra Az ammónia 3,4-addíciójának koncertált mechanizmusa**

Először a potenciális energia felületet térképezték fel AM1 módszerrel, melynek során nem sikerült találniuk a 10/a. mechanizmushoz rendelhető közelítő átmeneti állapotot. A 10/b. mechanizmus vizsgálatához a kiindulási molekula-komplexnek és az átmeneti állapotoknak az AM1 PES-ből kapott közelítő geometriáit HF/6-31G szinten optimalizálták. Az *1,4-addícióra* szintén egy bimolekulás, és egy vízmolekula-beékelődéses sémát vizsgáltak (12. ábra). Az eredményeik azt mutatták, hogy a vízmolekula-beékelődéses mechanizmus a kedvezményezett. Az egészet összefoglalva, azt találták, hogy az *akrilsav és akrolein esetében az 1,4-mechanizmus, annak vízmolekula-beékelődéses, koncertált reakcióútja* kedvezményezett. Az *akrilonitril esetében, a 3,4-vicinális addíció vízmolekula-beékelődéses útja* a kedvezőbb, ez viszont *többlépéses* reakció.

Az átmeneti állapotokban talált N-C kötéshosszakban csekély eltérés mutatkozott: a 3,4-vicinális mechanizmus esetében 1,53-1,55Å, az 1,4-mechanizmus esetében 1,53Å, kivéve az akrolein egy alternatív átmeneti állapotában az 1,4-addícióra, ahol ez 1,84Å. A reakció során az  $\alpha$ -szénatomon, a feltételezés szerint ideiglenesen fellépő, jelentős negatív részleges töltés meglétét a Mulliken populáció analízis igazolta.

Az aktiválási energiákban mutatkozó tendencia összhangban volt az experimentálisan észlelhető reaktivitási sorrenddel: akrolein > akrilsav > akrilnitril.



## 12. ábra Az ammónia 1,4-addíciójára L. Pardo és R. Osman [63] által vizsgált mechanizmusok

A másik fontos munka a reakciómechanizmusokkal kapcsolatban, *N. Tezer* és *R. Ozkan* nevéhez fűződik [65]. Ők is az ammónia addícióját vizsgálták, az akrolein, a metil-vinil-eton, és a butenál esetében. Elsősorban az 1,2-, és 1,4-addíciók preferenciájára voltak kíváncsiak. A geometria-optimalizálást HF/6-31+G(d) szinten végezték, a solvatáció modellezésére kontinuum modellt használtak, az oldószer tetrahydrofuran volt, a korrelációs energiákat MP2/6-31+G(d,p) szinten számították ki. Oldószermolekula-beékelődéses sémákat nem vizsgáltak, tekintettel az oldószer aprotikus mivoltára. Az átmeneti állapotok szerkezetében, az akrolein esetében a C-N távolságra 1,45 Å értéket kaptak, ami jelentősen eltért a metil-vinil-etonnál és a 2-butenálnál kapott 1,83 Å ill. 1,84 Å távolságoktól. Az 1,2-addícióknál ez a távolság mindhárom vegyületre hasonló, 1,54-1,55 Å volt. A reakcióutak energiaviszonyaira kapott eredményeikből azt a kísérletes adatokkal összeesngő – következtetést vonták le, hogy ezeknél a vegyületeknél az 1,4-addíció a reaktánsok és termékek energiaviszonyai alapján irreverzibilisnek tekinthető, és a kinetikai (aktiválási) energiáját szempontjából is kedvezményezett, az egyébként termodinamikailag is reverzibilis 1,2-addícióval szemben.

A reaktivitási sorrend az aktiválási energiák alapján oldatfázisban: akrolein > metil-vinil-ke-ton > butenál, gázfázisban pedig akrolein > butenál > metil-vinil-ke-ton volt.

2.2.1.2 *A natív(speciális fém-, vagy organokatalizátor nélkül végbemenő) Michael-addíciók regioszelektivitására vonatkozó egyéb kvantumkémiai számítások*

*D. C. Chatfield, A. Augsten és mtsaik [66]*  $R_1-C_\beta(R_2)=C_\alpha-C(=O)-R_3$  általános szerkezetű vegyületek esetében vizsgálták a regioszelektivitást, ahol  $R_1$  igen változatos szubsztituens: H, F,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , fenil, 2-/3-/ 4-nitro-fenil, 2,4-dinitro-fenil, 2-nitro-4-trifluorometil-fenil, 2-nitro-vinil, vinil, 2-formil-vinil, 2-fluor-vinil, 2-trifluor-metil-vinil csoport volt, a másik kettő kevésbé volt változatos:  $R_2 = H, F, CF_3$ ,  $R_3 = H, OCH_3$ . Az átmeneti állapotok és intermedierek relatív energiáit (alfa vs. béta addukt) B3LYP/6-31+G(d)//HF/6-31+G(d) szinten számították, a termékekét B3LYP/6-31G(d) szinten. A számításokat elvégezték gáz fázisban, és a PCM oldószer modell alkalmazásával, tetrahidrofuranban is. Az  $R_1/R_2$  szubsztituensek, megvizsgálva az átmeneti állapotok energiáját, valamint a LUMO pálya koefficienseket és a CHelpG töltéseket az  $\alpha$  és a  $\beta$  szénatomon, a nem-aromás vegyületeknél a  $NO_2 > CHO > CF_3 > F$  sorrend szerinti növekvő mértékben, az alfa szénatomon történő addíció felé tolják el a reakció regioszelektivitását – szemben az alapvegyületekben (akrolein, metil-akrilát) tapasztalható béta-addícióval. Ha az  $R_1$  szubsztituens esetében az elektronszívó csoport és a  $\beta$ -szénatom közé  $-CH=CH-$  vinil-egységet iktatnak be (vinilógok) ez a szubsztituenshatás mérséklődik. A fahéjaldehid származékoknál a  $\beta$ -fenilcsoporton a 2-nitro, 2,4-dinitro, 2-nitro-4-trifluorometil-szubsztituensek hatása a nem-aromás származékok szubsztituenseihez hasonló. A legjobb korreláció az átmeneti állapotok közötti energiakülönbségekkel adódik. A szerzők vizsgálták a töltéskontroll és orbitálkontroll (*frontier orbitals*) szerepét is a regioszelektivitásban az egyes származékoknál.

*L. R. Domingo, P. Pérez és R. Contreras [67]*, 39-féle  $\alpha,\beta$ -telítetlen vegyületet vizsgáltak (nitro-etén, akrolein,  $\alpha$ -ciano-metil-akrilát, metil-akrilát, sztírol, ciklopentenon, ciklohexenon, 1,1-bisz-(trifluorometil)-etén, maleinsav-anhidrid, 1,1-diciano-2-(nitro / ciano / bróm / klór-fenil)-etén stb.). A számításokat B3LYP/6-31G(d) szinten végezték. A relatív reaktivásokat és a regioszelektivitást vizsgálták, a *Parr-féle globális elektrofilitás-index* ( $\omega$ ) és az atomokra vonatkozó *lokális elektrofilitás-indexek* ( $\omega_k$ ) kiszámításával:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad \text{ahol } \mu = \frac{(\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}})}{2} \quad \text{és} \quad \eta = (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}) \quad (21)$$

$$\text{és} \quad \omega_k = f_k^+ \omega$$

Az  $\epsilon_{\text{HOMO}}$  ill.  $\epsilon_{\text{LUMO}}$  a pályae energiákat jelenti,  $f_k^+$  pedig a *Fukui-féle elektrofilítási függvény* [7]. A vegyületek közül a benzilidén-malonitril-származékok esetében, a számított elméleti globális reaktivitási index ( $\omega$ ) és a piperidinnel szemben mutatott reaktivitásra vonatkozó experimentális adatok ( $\ln k$ ) közt jó korreláció volt ( $r^2=0,98$ ). A szubsztituált  $\alpha$ -nitro-sztilbén-származékok esetében a 2-hidroxi-etán-tiolát anionnal szembeni, számított és experimentális reaktivitások közt mutatkozott jó ( $r^2=0,95$ ) korreláció ( $\omega$  vs.  $\ln k$ ). Az  $\alpha/\beta$  szelektivitás az  $\omega_k$  értékek alapján a  $\beta$ -addíciónak kedvez, de jobban eltolódik az  $\alpha$ -addíció irányába, ha a  $\beta$  szénatomon egy fenilcsoport van, különösen akkor, ha ezen a fenilcsoporton para-helyzetben valamilyen elektronszívó szubsztituens van, ami jó összhangban van *Chatfield és mtsai* következtetéseivel is. A két cikk egyben bizonyítja, hogy a Michael-akceptor vegyületek esetében a B3LYP számolások 6-31G(d) ill. 6-31+G(d) bázison, a kísérleti adatokkal összhangban lévő eredményeket szolgáltatnak a szubsztituenshatásokra, mind a reaktivitás, mind a regioszelektivitás vonatkozásában. *Keiko és mtsai* 2-alkoxi-, és 2-alkiltio, 3-aril-2-alkenálokat vizsgáltak, DFT módszerekkel: B3LYP/6-311+G(d,p) és M06/6-311+G(d,p) szinten, a Michael-addíció és az elektrofil (Markovnyikov) addíció szempontjából [68]. A geometriákat és az NBO töltéseket az  $\text{Ar-C}_\beta\text{H=C}_\alpha(\text{X})\text{-CHO}$  általános szerkezetű vegyületeknél (Ar = fenil, 2-furil, 3-piridil, 2-tienil, 2-nitro-fenil, 4-nitro-fenil, 4-nitro-2-furil szubsztituensek, és H, míg X = OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, és OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) számították ki. Három vegyületre, az Ar= H, fenil, 2-furil ; X = OCH<sub>3</sub> szerkezetekre a Markovnyikov irányítás szerinti, hidrogén-klorid addíció és a vízaddíció átmeneti állapotait is kiszámították, *in vacuo*, egy HCl ill. egy vízmolekula + egy HCl (mint reaktánsok) explicit hozzáadásával. Az X = OCH<sub>3</sub> és X = SCH<sub>3</sub> származékok közt lényeges különbség mutatkozik a C <sub>$\beta$</sub> =C <sub>$\alpha$</sub>  kettőskötés polarizációjában, az NBO töltések alapján, az analóg alfa-metoxi származékokban az alfa szénatomon jelentős részleges pozitív töltés lép fel, míg az alfa-metiltio származékoknál az alfa szénatom részleges töltése negatív, általában a béta szénatom relatíve pozitívabb (kevésbé negatív) töltéssel rendelkezik, így az O  $\rightarrow$  S csere kedvez a Michael addícióknak.

### 2.2.1.3 $\alpha,\beta$ -telítetlen telítetlen oxovegyületek és karbonsavszármazékok egyensúlyi geometriáinak modellezése

*Duarte, Da Costa és Amado* az akril-amid dimer geometriáját és rezgési spektrumát számolták B3LYP/6-31G(d) szinten [69]. Eredményeik alapján egy *s-cisz* és egy *s-transz* konformer létképes, mindkettő teljesen sík alkatú. Szobahőmérsékleten és légköri nyomáson az *s-transz* konformer dominál (91%), ahol a karbonil szén és az alfa szénatom közti C-C egyszeres kötés mentén lehetséges konformációváltozás forgástengelyére nézve, a béta szénatom és az amid nitrogén egymáshoz képest *transz* helyzetűek. A dimerek közül, két *s-transz* konformer által alkotott olyan dimer a legstabilabb, amelyben a két molekula amid-protonjai és karbonil oxigénjei kölcsönösen 1-1 hidrogénhidat képeznek (hasonlóan, mint a barbiturátok ill. xantinszármazékok szilárd fázisban). *Marstokk, Mollendal és Samdal* az akrilamid szerkezeti paramétereit számították ki [70] három módszerrel: HF, MP2 és B3LYP, mindegyiknél 6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p) és cc-pVTZ bázisfüggvény-készletekkel. A kísérletesen általuk meghatározott tulajdonságokkal (mikrohullámú spektroszkópiával mért forgási erőállandók és mikrohullámú spektrum) a legjobb összhangot a B3LYP geometriákból számított tulajdonságok (számított forgási erőállandók, mikrohullámú spektrum, dipólusmomentum) mutatták (azon belül is a cc-pVTZ bázisfüggvény-készlettel). A számítások alapján *Duarte és mtsaihoz* hasonlóan ők is az *s-transz* konformációt (amit ők *syn*-nek jelölnek, a *cisz*t pedig *skew*-nek) találták kedvezőbbnek. Érdekes eredmény, hogy az MP2 számítások az amidcsoportot az *s-transz* konformernél a síkjából kihajlították, piramidalizálták (az *s-cisz* esetében úgyszintén, de ott ez mind az MP2 mind a B3LYP számolások esetében fennállt). *Faria és mtsai* [71] valamint *Egawa és mtsai* [72] a metil-akrilát konformációit vizsgálták, előbbieket folyadék és szilárd fázisú Raman és IR spektroszkópiával, amit a ritkábban használt 4-31G(d) bázissal végzett HF számításokkal egészítettek ki, utóbbiak gázfázisú elektrondiffrakciós módszerrel, és az eredményeiket *Faria és mtsai* számításaival vetették össze. *A két lehetséges konformert ők ellentétesen jelölték, mint az akrilamid esetében Duarte és mtsai, az s-transz elnevezést arra használták, ahol a karbonil szén és az alfa szénatom közti C-C egyszeres kötés mentén, a metoxi csoport és a béta szénatom cisz helyzetűek, mindkét közleményben az s-cisz konformer nagyobb stabilitásáról számolnak be, tehát Duarteék eredményeivel összhangban. Fontos továbbá, hogy Faria és mtsai az észtercsoporton belül, a karbonil-szén -  $sp^3$  oxigén konformációs tengely esetében az  $sp^2$  oxigén és a*

*metilcsoport cisz helyzetét* találták kizárólagosan stabilnak. *A. Viridi, V. P. Gupta, A. Sharma* a metil-transz-krotonát szerkezetére, konformációs sajátságaira, rezgési és UV/VIS spektrumára vonatkozó számításokat végeztek [73]. A konformáció-analízist HF/6-31G szinten végezték, a geometria-optimalizálásokat az alapállapotokra HF/6-31G(d,p), HF/6-311+G(d,p), MP2/6-311+G(d,p) és B3LYP/6-311+G(d,p) szinteken, a gerjesztett állapotokra HF/6-31G(d,p) és HF/6-311+G(d,p) szinteken végezték el. A rezgési spektrumokat B3LYP/6-311G(d,p) és HF/6-31G(d,p) szinten számították, az UV/VIS spektrumokat CIS/HF/6-31G(d,p) szinten. Az alapállapotú geometriák az *s-cisz* és *s-transz* konformerekre (a *Faria* és *mtsai* által alkalmazott elnevezések szerint), az egyes módszerek esetében a hibahatáron belül egyeztek, a rezgési spektrum frekvenciái és intenzitásai – megfelelő skálázás után – a DFT számítások esetében közelítették meg a leginkább az experimentális értékeket. A stabilabb konformernek ők is az *s-cisz*-t találták, és az észtercsoporton belüli konformációra (a metilcsoport térállása) is *Fariáékkal* azonos következtetésre jutottak.

#### 2.2.1.4 Intramolekuláris hidrogénhidak és ezeket tartalmazó tautomerek modellezése

*H. Yekeler* és *D. Özbakir*, az uracil, az 5-fluorouracil és a timin alacsony energiájú tautomerjeit optimalizálták [74], gáz fázisban és oldószerben (kontinuum modell, dioxán ill. víz). A kezdeti optimalizálást HF/6-31G(d,p) szinten végezték gázfázisban, a további optimalizálásokat HF/6-31G(d,p), HF/6-31+G(d,p) és B3LYP/6-31+G(d,p) szinten. Az RHF geometriákra az elektronkorrelációt MP2/6-31+G(d,p) single point számításokkal vették figyelembe. Mindhárom vegyületnél, mindegyik módszer esetében a dioxo tautomert kapták a legstabilabbnak. *Skylaris* és *mtsai* [75] a 3-acetil-4-hidroxi-pirrolin-2-on és a 3-acetil-4-hidroxi-5H-furán-2-on intramolekuláris hidrogénhidjait és tautomer átalakulásait modellezték B3LYP/pVTZ//B3LYP/pVDZ és MP2/pVTZ//B3LYP/pVDZ szinten. Az NMR kémiai eltolódásokat GIAO/HF/pVTZ szinten számították ki. Az egyes tautomerek közti intramolekuláris protonátviteli folyamatokra több átmeneti állapotot is találtak. Az egyes tautomerek móltörtjei, és a számított kémiai eltolódások jó egyezést mutattak az experimentális NMR adatokkal.

#### 2.2.1.5 Toxikológiai modellek

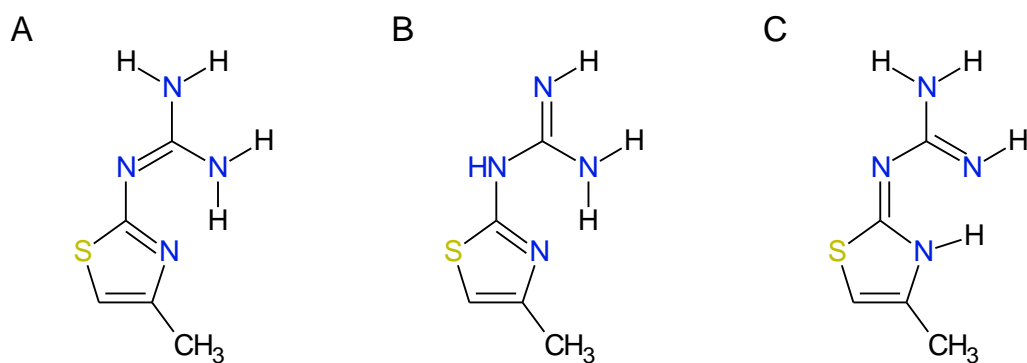
A közelmúltban több publikáció is megjelent az elméleti számításokkal modellezett Michael-akceptor reaktivitás és a toxicitás viszonyának témájában. *Schwöbel* és *mtsai* [76] B3LYP/6-31G(d,p) számításokat végeztek 66 különböző, Michael-akceptor



molekulára (irodalomból kigyűjtött experimentális reakciósebességi állandókkal), a glutation felé mutatott reaktivitás – mely jelentős toxikológiai problémakör – modelljére. Számításaik alapján, a béta szénatom lokális elektrofilitás indexéből (ld.2.2.1.2/(21)), a  $C_{\beta}$ - $C_{\text{karbonil}}$  szigma kötés NBO analízisből kapott pályae energiájából, valamint az alfa és béta szénatomok által képviselt oldószer által elérhető felület hozzájárulásból előállított többváltozós lineáris modellt korreláltatták az experimentális reakciósebességi állandókkal (melyeket ők elvben a toxicitás mértékének tekintettek). *Mulliner és mtsai* [77] más megközelítést alkalmaztak, a metán-tiol 3,4-vicinális addícióját modellezték 35 különböző Michael-akceptorra, B3LYP/6-31G(d,p) szinten, az átmeneti állapotokat is kiszámítva. Vizsgálták a reakciót a Michael-akceptor karbonil oxigéne protonált (ónium) formájával is, és a reakciók energiagátjait korreláltatták az irodalmi experimentális reakciósebességi állandókkal. Végül megemlítendő még *Zhang és mtsai* [78] munkája, melyben nem DFT, hanem MP2/6-311G(d)//HF/6-31G(d) számításokat használtak, PCM(víz) modellel, amelyben terpén származék  $\alpha,\beta$ -telítetlen laktonok L-cisztein metilészterrel végbemenő reakcióját elemezték, azok citotoxicitásának elméleti modelljeként.

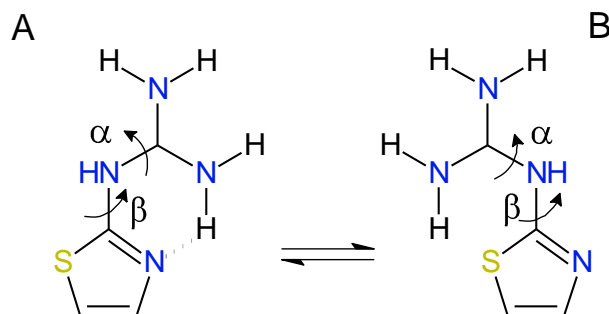
### 2.2.2 A guanil-tiazol származékok molekulageometriája

A famotidin guanil-tiazol szerkezeti elemének geometriájával, a guanil oldallánc konformációs viszonyaival és a lehetséges izomer/tautomer szerkezetek energetikai viszonyaival több közlemény is foglalkozik. Fontos összehasonlítási alapul szolgáló közlemények: *Button és mtsai* [79] vizsgálatai a 4-metiltiazol-2-il-guanidin tautomer formáinak relatív stabilitására vonatkozóan, *Olea-Azar és Parra-Mouchet* [80] tanulmánya a 2-guanil-tiazol lehetséges oldallánc-konformációinak a feltérképezéséről, valamint *Ferenczy és mtsai* famotidinre végzett röntgen-krisztallográfiai vizsgálatai és elméleti kémiai számításai [81], továbbá *Ishida és mtsai* különböző guanil-tiazol szerkezetű  $H_2$ -antagonistákra vonatkozó röntgen-krisztallográfiai és  $^1H$ -NMR vizsgálatai [82,83]. *Button és mtsai* deduktív módszert alkalmaztak: előállították a megfelelő N-metilezett származékokat, és UV-pH titrálással határozták meg ezek pKa értékeit, amelyekből kiszámították az alapvegyület tautomer formáinak preferenciáját. A töltésmentes formákra vonatkozóan három tautomert feltételeztek (13. ábra), amelyre az  $A > B \gg C$  stabilitási sorrend jött ki.



**13. ábra A 4-metiltiazol-2-il-guanidin tautomerjei (Button és mtsai [79])**

*Olea-Azar és Parra-Mouchet* AM1 szemempirikus módszerrel számították ki a 2-guanil-tiazol és a famotidin guanil-oldalláncának konformációit, a 14. ábrán jelzett torziós szögek ( $\alpha$  ill.  $\beta$ ) 0 és  $180^\circ$  közti változtatásával  $10^\circ$ -os lépésként. Számításaikat elvégezték a töltésmentes (protonátlan) formára, valamint a guanil-oldalláncon protonált ill. a tiazol-nitrogénen protonált kationos formákra is. Az eredményeik alapján az "A" jelzésű konformer a legstabilabb, ahol intramolekuláris hidrogén-híd alakulhat ki. A protonálódás helyére vonatkozóan, a guanil-oldallánc preferált a gyűrűbeli nitrogénnel szemben.



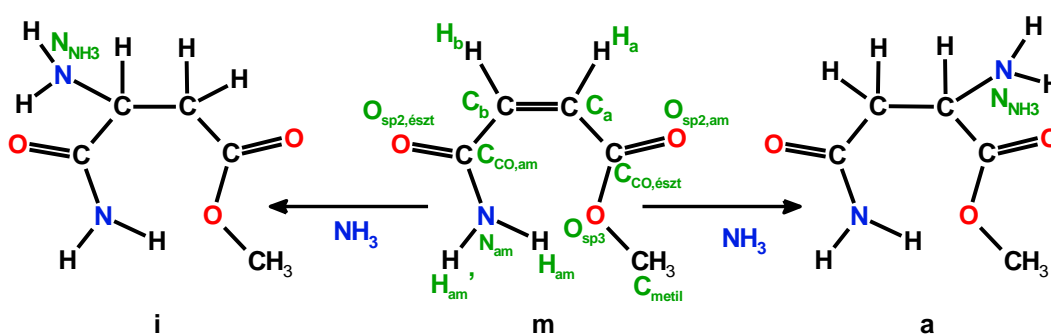
**14. ábra A 2-guanil-tiazol konformációs variabilitása (Olea-Azar és mtsai [80])**

*Ferenczy és mtsai* a kristallográfiai mérések mellett, az NDDO módszer egy QM/MM megközelítéssel bővített formáját (SCMP-NDDO) használták, amely intermolekuláris kölcsönhatások esetében jobb az AM1-nél. Eredményeiknek a guanil-oldalláncra vonatkozó részei (a konformáció, ill. az atomi térkoordináták alapján a tautóméria) egybevágnak az előző két irodalmi hivatkozással megállapítottakkal. *Ishida és mtsai* is hasonló következtetésekre jutottak, általánosságban a guanil-tiazol származékok esetében. A fentiekből következően, modellezéseinkben alapfeltételezésként kezeltük a guanil-oldalláncnak a 14. ábra / A konformációjában való előfordulását.

### 3 Célkitűzések

#### 3.1 A Michael addíció regioszelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában

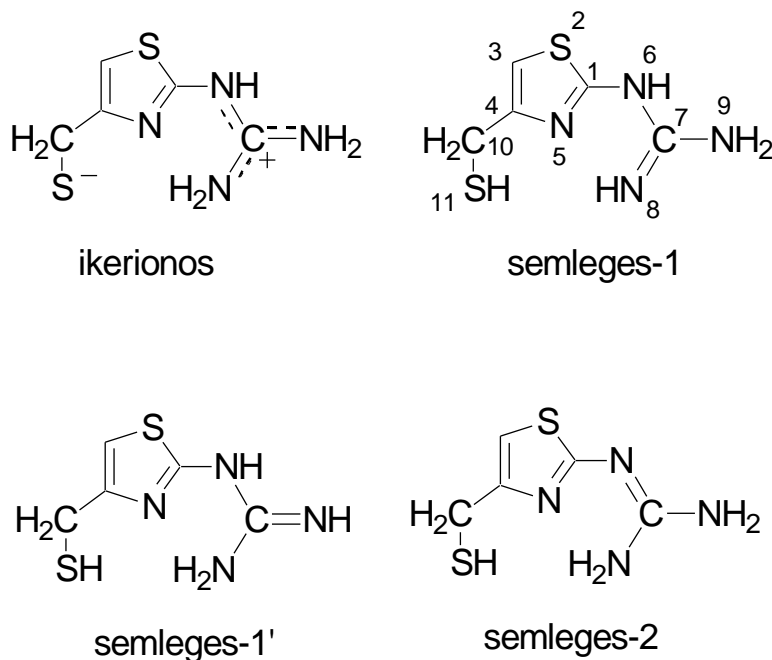
A bevezetőben említett, általunk vizsgált, aszimmetrikus vegyes észter-amid származék (**m**) esetében (15. ábra) az aza-Michael-típusú reakcióban kétféle reakciótermék képződése lehetséges: az ammónia vagy amin támadhat az észtercsoport vinilóg szénatomján, ekkor izoaszparagin-metilészter (**i**) (vagy N-szubsztituált származéka) keletkezik, vagy támadhat az amidcsoport vinilóg szénatomján, ekkor aszparagin-metilészter (**a**) (vagy N-szubsztituált származéka) keletkezik.



#### 15. ábra Az metil-maleamát aza-Michael-addíciós reakciói ammóniával

A célkitűzés az volt, hogy elméleti számításokkal értelmezzük a regioszelektivitás lehetséges okait. Ehhez szükség volt a reaktáns  $\alpha,\beta$ -telítetlen dikarbonsavszármazék, az addíció termékei, valamint a lehetséges átmeneti állapotok modellezésére. A reakció mechanizmusa szempontjából kevésbé jelentős, a számítások időtartamát azonban a rendszer nagyobb szabadsági foka révén jelentősen megnövelő alkilcsoport konformációváltozások kiküszöbölése végett, a legegyszerűbb modellen, az ammónia addíción vizsgáltuk a regioszelektivitást.

3.2 Az *N*-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása



**16. ábra *N*-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin protonáltsági izomerei**

Az *N*-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin négy protonáltsági izomerjének relatív energiáját és töltéseloszlását vizsgáltuk: egy ikerionos, és három töltésmentes formát, mely utóbbiak egymás tautomerei. A részecskék szerkezete a 16. ábrán látható. A vegyület modellezése a famotidin guanil-tiazol részén a nitrogének protonálódási preferenciájára ad felvilágosítást.

## 4 Módszerek

### 4.1 A hibrid DFT funkcionálok alkalmazása

Ha az  $E_X$  energiát teljes egészében a DFT funkcionál alapján számítjuk, akkor *tiszta DFT* módszerekről beszélünk. Mivel a kicserélődési energia a HF módszer alapján is kiszámítható, ráadásul egzakt módon, magától adódik, hogy ezt a lehetőséget felhasználhatjuk a módszerek pontosságának növelésére, ráadásul lényeges többlet erőforrás igény és számítási idő növekedés nélkül. A gyakorlatban ezért az olyan DFT módszerek terjedtek el, – így az általunk alkalmazott B3LYP is – ahol az  $E_X$  kicserélődési energiát egy DFT funkcionál alapján számított  $E_X$  energia, és a Hartree-Fock kicserélődési energia megfelelő koefficiensekkel súlyozott lineár-kombinációval kapják:

$$E_{X,\text{hibrid}} = C_{\text{HF}} E_{X,\text{HF}} + C_{\text{DFT}} E_{X,\text{DFT}} \quad (22)$$

A módszerek rugalmasságát tovább növeli, hogy a DFT funkcionálokat – akár a kicserélődési, akár a korrelációs funkcionált – „kikeverhetik” több, különböző DFT módszerből vett funkcionálok, amelyekhez különböző lineár-koefficiensek tartoznak. A B3LYP hibrid funkcionálba a továbbiakban felsorolt lokális és nem-lokális funkcionálok mindegyikét beleépítették, talán ez az egyik magyarázata rugalmasságának, széles körű alkalmazhatóságának (ld. az irodalmi összefoglaló részt), ami a döntő oka annak, hogy ezt használtuk a számítások többségében. A legegyszerűbb – ezért önmagukban alkalmazva meglehetősen pontatlan – funkcionálok csak magát az elektronsűrűséget tartalmazzák a képletükben, ezek az ún. *lokális funkcionálok*. Ilyen az *SVWN* (*Slater Vosko, Wilk, Nusair*) funkcionál [19,50-52,84], ahol a *kicserélődési* rész az *S*, és a *korrelációs* rész a *VWN*. Pontosabb közelítéshez szükség van az elektronsűrűség térkoordináták szerinti első deriváltjának, *gradiensének* a figyelembe vételéhez is – ez az elektronsűrűség térbeli változásának a mértékét adja meg. Az ilyen módszereket *gradienssel korrigált*, vagy *nem-lokális* módszereknek nevezzük [21,85-87]. Az egyik legelterjedtebben használt ilyen *kicserélődési* funkcionál a *Becke-féle*, általánosan *B* rövidítéssel [88], (amelyik lokális tagként tartalmazza a Slater funkcionált is), a *korrelációs funkcionálok* közül pedig talán a *LYP* (*Lee, Yang, Parr*) [89,90] tekinthető a legáltalánosabban előfordulónak. Nagyon fontos ismételt hangsúlyozni, hogy ezeket a koefficienseket is kísérletesen kapott adatokra, vagy nagy pontosságú,

klasszikus poszt-HF számításokból kapott adatokra – mindkét esetben általában képződéshőkre – illetve kapták meg, ezért – a szűkebb értelemben vett szemiepirikus módszerekhez hasonlóan – nem várható az eredmények jóságának olyan szisztematikus előrejelzése, mint a klasszikus poszt-HF módszereknél – ahol tudjuk, hogy a figyelembe vett gerjesztések számával, vagy a minél magasabb rendű perturbációk kiszámításával arányos javulás várható – hanem csak az egyes módszerek konkrét alkalmazásai során, az experimentális adatokkal való egyezés mértékéből ismerhető meg. A szűkebb értelemben vett szemiepirikus módszereknél az általuk számítható kémiai elemekre 3-5 vagy több empirikus paramétert alkalmaznak, a DFT módszerek - többnyire - ugyanazt a 2-3 koefficiens alkalmazják minden kémiai elemre [19]. A DFT módszerek időigénye alig haladja meg a Hartree-Fock számításokét, és a leggyakrabban használt hibrid funkcionálok, pl. *B3LYP* [91,92], *B3PW91* [91-93] az alkalmazhatóságuk körében a klasszikus poszt-HF módszerekkel összemérhető minőségű (esetenként akár jobb) eredményeket adnak.

#### 4.2 Az MP2 és a magasabbrendű MPn, klasszikus poszt-HF módszerek

Az MP2 a klasszikus poszt-HF módszerek közül a relatíve nagyobb molekulákra (néhány tíz nem-hidrogén atom + a kapcsolódó hidrogének) is kellően költség-hatékonyan alkalmazható megközelítések közé tartozik (a magasabb rendű MPn módszerekre ez már nem érvényes), ezért néhány esetben (ld. 4.8 ill. 4.9) felhasználtuk a DFT relatív energiák validálására. A módszerek azon a feltételezésen alapulnak, hogy a vizsgált rendszer alapállapotának Schrödinger-egyenletére, HF közelítéssel kapott megoldásnak és az egzakt megoldásnak hasonló a formája, az egzakt megoldáshoz az eredeti, alapállapotú rendszer kis mértékű módosításával, perturbációjával eljuthatunk [19-21,94,95]. Ez azt jelenti, hogy az alapállapotú rendszer Hamilton-operátorát kibővítjük egy perturbációs operátorral:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{V} \quad (23)$$

Ahol  $\hat{H}$  a pontos megoldás Hamilton-operátora,  $\hat{H}_0$  az alapállapotú rendszer HF megoldásának Hamilton-operátora,  $\hat{V}$  a perturbációs operátor,  $\lambda$  pedig a perturbáció mértékét befolyásoló paraméter.

Az alapfeltételezésből kiindulva, a teljes hullámfüggvény és a teljes energia felírható a következő formában:

$$\Psi = \Phi_0 + \lambda\Phi_1 + \lambda^2\Phi_2 + \dots + \lambda^n\Phi_n \quad (24a)$$

$$E = E_0 + \lambda E_1 + \lambda^2 E_2 + \dots + \lambda^n E_n. \quad (24b)$$

ebből, visszahelyettesítve a Schrödinger-egyenletbe

$$\begin{aligned} (\hat{H}_0 + \lambda\hat{V})(\Phi_0 + \lambda\Phi_1 + \lambda^2\Phi_2 + \dots + \lambda^n\Phi_n) = \\ = (E_0 + \lambda E_1 + \lambda^2 E_2 + \dots + \lambda^n E_n)(\Phi_0 + \lambda\Phi_1 + \lambda^2\Phi_2 + \dots + \lambda^n\Phi_n) \end{aligned} \quad (24c)$$

A fenti egyenlet képezi a *Møller-Plesset*-féle perturbációs számítás alapját. Attól függően, hogy  $\lambda$  hanyadik hatványáig megyünk el, első-, másod-, harmad-, n-edrendű perturbációról beszélhetünk. Az elsőrendű perturbáció a Hartree-Fock energiát adja meg (a nulladrendű energiát csak a HF orbitálok energiáinak egyszerű összege), lényegében a másodrendű tagtól kezdve van a számításoknak jelentősége. A legáltalánosabban alkalmazott az MP2 módszer. Az MPn számításokkal az a probléma, hogy *nem érvényes rájuk az, hogy az alacsonyabb kapott energiák feltétlenül egyben az egzakt energia jobb becslései is*, előfordulhat a korrelációs energia „túlbecslése”.

#### 4.3 Az energiaminimumok keresése

Az energiaminimum/nyeregpontra kereső algoritmusokat a legmagasabb rendű kiszámítandó deriváltak (ld. 2.1.5) szerint első-, és másodrendű módszerekre oszthatjuk fel. Munkánk során a geometria-optimalizálásra mindig másodrendű módszert alkalmaztunk, mivel ezek kiszámítják, majd lépésenként frissítik a Hess-mátrixot, így az elsőrendűekhez képest – amelyek csak a gradienseket számítják ki – ugyan mindig nagyobb erőforrás igényűek, de általában jobban konvergálnak, kevesebb optimalizálási lépés kell a nevezetes pontba történő eljutáshoz. Az általános formulában a térbeli elmozdulásokat jellemző  $\mathbf{x}_k$  és  $\mathbf{x}_{k+1}$  helykoordináta vektorok, a Hess-mátrix inverze és a gradiens vektor szerepelnek [96,97]:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k - \mathbf{H}^{-1} \mathbf{g} \quad (25)$$

az energia teljes hatványsora a kiindulási  $E_k$  és a következő lépés  $E_{k+1}$  energiájára [96,97]:

$$E_{k+1} = E_k + \mathbf{g}^T (\mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k) + \frac{1}{2} (\mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k)^T \mathbf{H} (\mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k) \quad (26)$$

A teljes Newton-Raphson módszer esetében a mátrixot minden lépésben explicit módon kiszámítják, erre nekünk csak az átmeneti állapotok keresésekor volt szükségünk (*Opt=TS,Calcall*), míg az ún. kvázi-Newton módszerek, mint pl. a BFGS (*Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno*) [98-102] a Baker és munkatársai által kidolgozott *Eigenvector Following (EF)* módszer [103], valamint a *Gaussian 94/98/03/09* programokban alapértelmezett *Berny-algoritmus* [104], nem számítják ki minden lépésben a Hess-mátrixot, hanem egy kezdeti „próba” Hess-mátrix (**H**) felvétele után lépésről-lépésre, azt a gradiensvektorok és az elmozdulásvektorok alapján „frissítik”.

#### 4.4 A potenciális energia felület szisztematikus feltérképezése

A geometria optimalizálási algoritmusok képesek egy közelítő geometriából eljutni a hozzá legközelebb eső nevezetes pontok valamelyikébe, de egy adott kiindulási szerkezetből csak egy optimalizált szerkezethez jutunk. A problémát az jelenti, hogy – néhány egyszerűbb molekulát kivéve – több olyan geometria létezik, amelyek a lokális energiaminimumoknak vagy átmeneti állapotoknak feleltethetők meg, és a feladat sok esetben ezek közül többnek – adott esetben az összesnek – a megtalálása, és karakterizálása egymáshoz viszonyított energiáik alapján, valamint közülük a legstabilabb – a globális energiaminimum, vagy a legalacsonyabb aktiválási energiájú átmeneti állapot – kiválasztása. Az általunk is használt szisztematikus PES feltérképezés alapja, hogy véges számú molekulageometriai változót – kötőhosszat, kötésszöget, diéderes szöget – adott határértékek közt, adott lépésközzel módosítanak, és az egyes lépésekre a kijelölt változók fix értéken tartása mellett végeznek geometria-optimalizálást az összes többi geometriai változóra, ezt nevezik „grid search” eljárásnak is. Így célszerű számolni akkor is, ha egy reakcióban az inter/intramolekuláris változások döntően és egyértelműen hozzárendelhetők egy, vagy legfeljebb két kötőhossz vagy kötésszög változásához. Ezen módszerek egy adott, véges dimenziójú potenciális energia görbe/felület/hiperfelület teljes feltérképezésére alkalmasak, de számolási igényük a dimenzióval exponenciálisan növekszik, így a gyakorlatban maximum 3-4 koordinátára alkalmazhatóak.

#### 4.5 A Hess-mátrixból származtatható információk és felhasználásaik

A stacionárius pont karakterizálásához elegendő a Hess-mátrix főátlójában lévő elemek előjelének vizsgálata [19,20], a kísérletes eredményekkel való összevetéshez azonban szükségünk volt a különböző termodinamikai jellemzők – a zéruspont-energia



korrekció,  $\Delta ZPE$ , valamint a *termális entalpia és szabadentalpia korrekciók*  $\Delta H(T)$  ill.  $\Delta G(T)$  (ahol T a Kelvinben kifejezett hőmérsékleti érték) – kiszámítására is. A termodinamikai jellemzőket a molekula rezgéseiből és forgásaiból kaphatjuk meg. Ehhez meg kell keresni a Hess-mátrix sajátvektorait és a kapcsolódó sajátértékeket. A sajátvektorok a molekula normálrezgései (pontosabban az első hat transláció ill. forgás) szerinti elmozdulásainak felelnek meg, a megfelelő sajátértékek pedig az egyes rezgésekhez tartozó frekvenciák/hullámszámok négyzetei. A termodinamikai szabadentalpia korrekció 298K esetében, a Gibbs egyenlet alapján:

$$\Delta G_{298} = \Delta H_{298} - \Delta S_{298} \quad (27a)$$

A szabadentalpia-korrekció szükséges a molekula teljes szabadentalpiájának ( $G_{\text{tot}}$ ) kiszámításához:

$$G_{\text{tot}} = E_{\text{int}} + \Delta G_{298} \quad (27b)$$

ahol  $E_{\text{int}}$  a teljes belső energia (azaz  $E_{\text{el}} + E_{\text{mag,mag}}$ ), bármely (nem feltétlenül a termodinamikai számításokkal azonos szintű) módszerrel számítva.

#### 4.6 A molekula elektroneloszlásához rendelhető sajátságok: töltések, elektrosztatikus potenciál

A molekulák atomjainak részleges töltéseloszlása az elektroneloszlás jellemzésében gyakran használt elméleti fogalom, a részleges töltések az elektronsűrűségből vezethetők le. Arra a kérdésre, hogy melyik töltésszámolási eljárás a leginkább megbízható, nincs egyértelmű válasz, ezért – az általános gyakorlat szerint – mi is többféle módszerrel számoltuk ki a vizsgált molekulákra a töltéseket. Az általunk használt megközelítések két csoportját alkotják a

a.) *Populáció-analízis alapú módszerek*

b.) *Elektrosztatikus potenciálhoz való illesztésen (ESP fit) alapuló módszerek*

##### 4.6.1 Populáció-analízis

A legegyszerűbb ilyen módszer a *Mulliken-féle populáció-analízis* [19,21,105]. A molekula adott atomi centrumaihoz ill. a centrumok közti kötésekhez rendelhető elektronsűrűségek a LCAO-MO koefficiensekből meghatározhatók. A centrumokra vonatkozóan az elektronsűrűségekől kiszámíthatók a parciális töltések, a kötésekre vonatkozóan pedig a kötésrend.

Az egy atomra eső teljes elektronszám:

$$q_a = \sum_{\mu} q_{\mu} \quad \text{ahol} \quad q_{\mu} = P_{\mu\mu} + S_{\mu\mu} + \sum_{\nu} \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} \quad (28)$$

(P a félig vagy teljesen betöltött pályákhoz tartozó bázisfüggvény koefficienseket tartalmazó mátrix, az ún. sűrűségmátrix elemeinek, S a bázisfüggvények páronkénti szorzatait, az ún. átfedési integrálokat tartalmazó mátrix elemeinek jelölése)

Az atomok parciális töltését a magtöltés ( $Z_A$ ) ismeretében számíthatjuk ki:

$$Q_A = Z_A - q_a \quad (29)$$

Az egyes atomok közti átfedést – ami a kötése erősség mértéke, az ún. kötésrend – a következőképpen számíthatjuk ki:

$$R_{AB} = \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} \quad (30)$$

A Mulliken-analízis az atompárok közt egyenlő arányban osztja el az atomközi elektronsűrűséget, ebből adódóan a Mulliken-féle töltéseket némi fenntartással érdemes kezelni, a kémiai tapasztalatokkal nem mindig vannak összhangban. A természetes pálya alapú populáció-analízis (NPA) [19,106] ezt a hibát kiküszöböli, így általában jobb eredményeket szolgáltat. Fontos azonban megjegyezni, hogy minden populációs felbontás önkényes, ez adja meg ezen módszereknek az Achilles-sarkát. Abban az esetben, ha valamilyen fizikai alapú megközelítést alkalmazunk, mint az elektrosztatikus potenciál, akkor némileg „objektívebb” alternatívát kapunk.

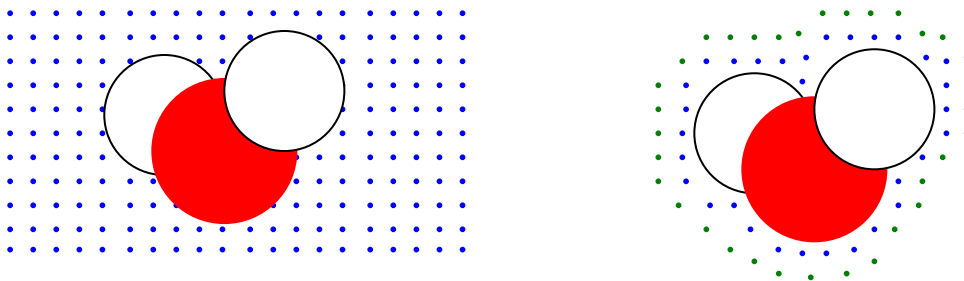
#### 4.6.2 Elektrosztatikus potenciálhoz való illesztéssel (ESP fit) kapott töltések

A módszerek lényege, hogy egy virtuális, pozitív ponttöltést illesztnek a molekula környezetének különböző térbeli pontjaihoz, és az adott pontokban kiszámítják a vele szemben mutatott elektrosztatikus kölcsönhatás mértékét. A megközelítés előnye, hogy egy fizikailag jól értelmezhető fogalmat – az elektrosztatikus potenciált – alkalmazza a csak virtuálisan létező atomi parciális töltések származtatásához. A molekuláris elektrosztatikus potenciált egyszerűen lehet számítani egy adott térbeli pontban [19,21]:

$$V_M = \sum_{\text{magok}} \frac{Z_{\text{mag}}}{|\mathbf{R}_{\text{mag}} - \mathbf{r}_{\text{töltés}}|} - \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \int \frac{\varphi_{\mu}(r) \varphi_{\nu}(r)}{|\mathbf{r}_{el} - \mathbf{r}_{\text{töltés}}|} d\tau(r) \quad (31)$$

Ahol az első tagban  $\mathbf{R}_{\text{mag}}$ ,  $\mathbf{r}_{\text{töltés}}$  a mag ill. a ponttöltés helyvektorát (koordinátáit) jelölik, és a mag-ponttöltés taszításra vonatkozik, a második tag az elektron-ponttöltés vonzás tagja, ahol az elektronsűrűséget a sűrűségmátrix, és az atomi pályák átfedési

integráljai definiálják. A különböző módszerek általában az illesztés módjában – az illesztési sémában – térnek el egymástól. A legelterjedtebben alkalmazott két illesztési séma a *CHelpG* [107] és a *Merz-Kollman-Singh-féle (MK)* [108] séma (17. ábra). A *CHelpG* séma esetében egy téglalatest alakú dobozba helyezik a molekulát, és a téglalatest rácspontjain mennek végig, kihagyva azokat a pontokat, amelyek a molekula van der Waals felületén belül vannak. Az *MK* séma esetében, a molekula van der Waals felületének skálázásával, hagymahéjszerűen elhelyezkedő illesztési rétegeket alkalmaznak. A skálázás faktora, a rétegek száma és a felületegységenkénti illesztési pontok száma is módosítható.



**17. ábra A CHelpG (Breneman) és a Merz-Kollman-Singh (MKS) elektrosztatikus potenciál próbatöltés illesztési sémák**

A módszerek egyik problematikája a van der Waals felület definiálása, a másik – ami a metodikából alapvetően következik –, hogy kifejezetten érzékenyek a molekula alakjában bekövetkező változásokra, így olyan, a reaktivitás szempontjából relatíve kis módosulások esetében, pl. egy alkilcsoport konformációs variabilitása, annak ellenére, hogy az elektron-eloszlás lényegesen nem módosul olyan mértékben, mint egy kötés-átrendeződésnél, az ESP alapú töltések jelentősen eltérhetnek, míg a populációanalízis alapúak közel hasonlóak maradnak.

#### 4.7 A PCM szolvatációs modell

##### 4.7.1 Az üregképzés

Az üregképzéshez szükséges többlet szabadentalpiát empirikus alapon kezeli a PCM modell [20,21,59-61], a *Pierotti-Claviere* képletet alkalmazza [62,109]:

$$\Delta G_{\text{cav}} = \sum_i \frac{A_i}{4\pi r_i^2} G_{\text{cav}}(r_i) \quad (32a)$$

$$G_{\text{cav}}(r_i) = K_0 + K_1(r_i + r_s) + K_2(r_i + r_s)^2 \quad (32b)$$

Az összefüggésben  $r_i$  az adott atom (pontosabban a neki megfeleltetett poliéder által közelített gömb) sugara,  $r_s$  az oldószer gömbi sugara,  $A_i$  az adott atom oldószerrel kapcsolatban lévő tesseráinak összfelülete,  $G_{cav}$  az a kavitációs energiabefektetés, ami adott  $r_i$  sugarú gömb alakú üreg létrehozásához szükséges az adott oldószerben,  $K_0$ ,  $K_1$ ,  $K_2$  empirikus paraméterek *Langlet és mtsai* alapján [110].

#### 4.7.2 A diszperziós-repulziós kölcsönhatások

A szolvatációs folyamat van der Waals kölcsönhatásokból adódó szabadentalpiájára szóba jöhet a vdW kölcsönhatási tagok empirikus leírása [60,62], ami a számolást jelentősen egyszerűsíti (ez esetben értelemszerűen a bázisfüggvényektől független lesz ezen szabadentalpiák értéke, kivéve, ha a vonatkoztatási molekulafelület elektronsűrűségi izofelület, ami függ a bázistól). Ha pontosabb megközelítésre van igény, az adott szabadentalpia hozzájárulások kvantumkémiai úton is kiszámíthatók, mivel lényegében ezek is elektron-elektron kölcsönhatásokból adódnak, így a hullámfüggvényből származtatható molekuláris elektronsűrűség-eloszlásból levezethetők, és beleépíthetők a Hamilton-operátorba, az *Amovilli és Mennucci* által kifejlesztett metodika révén [60,111,112].

#### 4.7.3 Az elektrosztatikus komponensek számítása

A teljes elektrosztatikus kölcsönhatás [60,61] két részből tevődik össze, az egyik tag az adott molekula gázfázisbeli elektroneloszlásától való eltérése, vagyis a kölcsönhatási erőter (ld. 2.1.6.2) okozta polarizálódásából adódó belső energia változás ( $\Delta E_{pol}$ ), a másik a tényleges elektrosztatikus kölcsönhatás a polarizált molekula és az polarizált oldószerüreg fala közt ( $\Delta 1/2V$ ):

$$\Delta G_{elst} = \Delta E_{pol} + \Delta 1/2V \quad (33a)$$

$$\Delta E_{pol} = -\frac{1}{2} \int V_{elx}(x, y, z) \sigma(x, y, z) dx dy dz \quad (33b)$$

A PCM modell esetében az elektrosztatikus kölcsönhatást a MEP által az oldószer-üreg felületen generált töltéssűrűség megosztás alapján írják le:

$$\sigma(s) = \frac{\epsilon - 1}{4\pi\epsilon} \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \left( \mathbf{V}_M + V_{elx} \right) \quad (34)$$

Ahol  $\mathbf{n}$  az adott tessera felületére merőleges normálvektor.

A felületen diszkrét lépésekben, több kölcsönhatási pontban egyenként számítják ki az elektrosztatikus kölcsönhatási energiát, valamint a van der Waals-féle diszperziós és repulziós kölcsönhatási energiákat.

#### 4.7.4 A teljes termodinamikai kép

A (20a-c, 33a-b) egyenletek alapján, az oldatbeli szabadentalpia – termodinamikai korrekciók nélkül:

$$G_{\text{sol}} = E_{\text{tot}} + \Delta G_{\text{drc}} \quad (35a)$$

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{int,solv}} + \Delta \frac{1}{2} V \quad (35b)$$

$$E_{\text{int,solv}} = E_{\text{int,vac}} + \Delta E_{\text{pol}} \quad (35c)$$

$E_{\text{int,solv}}$  az oldatfázisbeli,  $E_{\text{int,vac}}$  a gázfázisbeli belső energia. Ahhoz, hogy a kísérleti adatokkal korrelálható szabadentalpia definícióhoz eljussunk, az oldatbeli szabadentalpiához hozzá kell adni még a termodinamikai korrekciót, ami egyébként a gázfázisú eredmények összehasonlításakor is fontos, nemcsak oldatban. A termodinamikai korrekciókat a rezgési spektrumok számításakor kapjuk meg (ld. 4.5). A teljes szabadentalpia  $G_{\text{tot}}$  az oldatbeli szabadentalpia és termikus szabadentalpia-korrekció összege:

$$G_{\text{tot}} = G_{\text{sol}} + \Delta G_{298} \quad (36)$$

A különböző részecskék (pl. konformerek) energiáinak összehasonlítására ezt használhatjuk. Termodinamikai egyensúlyban az izomer részecskék százalékos eloszlását a *Boltzmann-formulával* számíthatjuk:

$$\%(\text{i}) = \frac{g_i e^{-\left(\frac{G_{\text{tot}}}{k_B T}\right)}}{\sum_i g_i e^{-\left(\frac{G_{\text{tot}}}{k_B T}\right)}} \times 100 \quad (37)$$

ahol  $k_B$  a Boltzmann-állandó,  $G_{\text{tot}}$  az adott részecske relatív energiája,  $g_i$  pedig az  $G_{\text{tot}}$  energiaállapot degeneráltsága, azaz, hogy hányféle azonos  $G_{\text{tot}}$  energiájú, de eltérő szerkezetű részecske létezik. A képlet a relatív aktiválási energiák ismeretében felhasználható a kinetikai kontroll esetén várható termékarány számítására is.

#### 4.8 A Michael addíció regio szelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában

A számításokat egy SGI Octane munkaállomáson, (MIPS R14000 600MHz CPU), valamint az átmeneti állapotokra részben az Ohio Supercomputer Center szuperszámítógépén végeztük. Az eredmények kiértékeléséhez a *SYBYL 7.0* programot [113], valamint a *Jmol* [114] és *Gabedit* [115] szoftvereket használtuk. A metil-maleamát kiindulási szerkezeteket, valamint a végtermék kiindulási geometriákat a *SYBYL 7.0* programmal építettük meg. A kvantumkémiai számításokat a *Gaussian03* programmal [116] végeztük. A *B3LYP* sűrűségfüggvény módszerrel használtuk, *UltraFine* integrációs griddel, *SCF=Tight,Fermi* SCF konvergencia beállításokkal. A metil-maleamát esetében a konformációs energiatérképet gázfázisban, *B3LYP/6-31+G(d)* szinten térképeztük fel, úgy, hogy mind a  $C_a-C_{CO,ész}$  mind a  $C_b-C_{CO,am}$  kötések 60 fokos lépésekkel forgattuk el, a  $[-180^\circ, +180^\circ]$  intervallumban. A potenciális energiatérkép minimumaihoz közel eső **m1** és **m2** metil-maleamát konformereket gázfázisban, *B3LYP/6-31+G(d)* szinten, és metanolban *IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d)* szinten optimalizáltuk a pontos energiaminimumokba. Az **m3** és a **m4** szerkezeteket, valamint a végtermék kiindulási geometriákat, közelítő szerkezetekből kiindulva optimalizáltuk a *6-31+G(d)* bázison (utóbbiakat csak oldószerben). A PCM számításokhoz az *UFF* erőterélen definiált *vdW* sugarakat használtuk ( $RADII=UFF$ ), mivel az alapértelmezett *UA0* modell nem működött a hidrogén-hidak miatt, mert az algoritmus nem tudta eldönteni, hogy az oxigénhez vagy az amid-nitrogénhez rendelje a hidrogént; az atomi gömböket *100 tessera/gömb* poliéderrel közelítettük ( $TSNUM=100$ ). Ugyanezek a szinteken kiszámítottuk a termodinamikai állapotfüggvényeket, valamint az energiaminimumokat igazoló rezgési spektrumokat. A pontos  $E_{int}$  és  $E_{tot}$  értékeket gázfázisban *B3LYP/6-311++G(2df,2pd)*, valamint metanolban – itt a  $G_{drc}$  értékeket is kiszámítottuk – *IEF-PCM/B3LYP/6-311++G(2df,2pd)* szinten végzett számításokkal kaptuk meg. A töltéseloszlás-analízist *6-31+G(d)* és *6-311++G(2df,2pd)* bázison egyaránt elvégeztük, *NPA*, *CHelpG* és *Merz-Kollman-Singh* módszerekkel. Az ESP alapú töltéseknél kényszerfeltételként alkalmaztuk a töltésekre a molekula hullámfüggvényből számított dipólusmomentumának való megfelelést ( $Pop=Dipole$ ), az alkalmazott rétegek száma 12 volt ( $IOP(6/41=12)$ ), felületegységként 6 kölcsönhatási ponttal ( $IOP(6/42=6)$ ). A molekula-orbitál koefficienseket *IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d)* és *IEF-PCM/B3LYP/6-*

311++G(2df,2pd) szinten számítottuk ki. Az átmeneti állapotok esetében, az optimalizálást (*Opt=TS,Calcall*) és a termodinamikai számításokat az ammónia és az **m1** van der Waals komplexeiből kiindulva, IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d) szinten végeztük, az átmeneti állapot igazolása az imaginárius frekvenciáknak megfelelő molekularezgések animációjának megjelenítésével történt. Az enol-amin típusú köztitermékek geometriáit is IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d) szinten optimalizáltuk. Az  $E_{\text{int}}$ ,  $E_{\text{tot}}$  és  $G_{\text{drc}}$  értékeket ezeknél, és az átmeneti állapotoknál is IEF-PCM/B3LYP/6-311++G(2df,2pd) szinten számítottuk, valamint az átmeneti állapotoknál referenciaként kiszámítottuk az energiákat IEF-PCM/MP2(FC)/6-311++G(2df,2pd) szinten is.

#### *4.9 Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása*

A számításokat egy SGI Octane munkaállomáson, (MIPS R14000 600MHz CPU) végeztük. A geometriákat B3LYP/6-31++G(2d,p) szinten, gázfázisban optimalizáltuk, és a rezgési spektrumok kiszámításával ellenőriztük. Az energiákat B3LYP/6-31++G(2d,p), HF/6-311++G(2df,2pd) és MP2/6-311++G(2df,2pd) szinten számítottuk ki. A gázfázisú szabadentalpiákat  $\Delta G_{\text{tot}}$  az elektronenergiák  $\Delta E_{\text{el}}$  és a termális szabadentalpia-korrekciók ( $T=298\text{K}$ )  $\Delta G_{298}$  összegeként kaptuk meg (kcal/mól). A relatív értékeket a legalacsonyabb energiájú protonáltsági izomerrel összevetve kaptuk meg. A töltéseloszlásokat B3LYP/6-31++G(2d,p) és MP2/6-311++G(2df,2pd) szinten, Mulliken és természetes populáció-analízissel, valamint MKS és CHelpG elektrosztatikus potenciál alapú sémákkal számítottuk ki, utóbbiak esetében a dipólmomentum kényszerfeltételként szerepelt.

## 5 Eredmények

### 5.1 A Michael addíció regioszelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában

A reakció regioszelektivitása a termékelegy  $^1\text{H-NMR}$  spektruma alapján állapítható meg. Az NMR spektrum alapján a reakció nagy szelektivitással az amidcsoport melletti szénatomon megy végbe, az észtercsoport aktiváló hatása, az amidcsoporthoz képest jelentősebbnek bizonyul (1. táblázat).

**1. táblázat Az ammónia és az aminok maleámsav metilészterrel lejátszódó aza-Michael addíciós reakcióinak regioszelektivitása**

R	Kitermelés %	i/a arány	CH i (ppm)	CH a (ppm)
H	66	72:28	3,34	3,28
CH <sub>3</sub>	98	100	3,29	3,18
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	95	100	3,28	3,21
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	91	100	3,39	3,26
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	84	100	3,35	3,32
ciklohexil	76	100	3,36	3,30
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	96	100	3,72	3,57
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	87	100	3,42	3,35
2-(imidazol-4-il)-etil	92	100	3,46	3,32
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	89	100	3,84	3,68
2-piridil	74	100	3,97	3,83

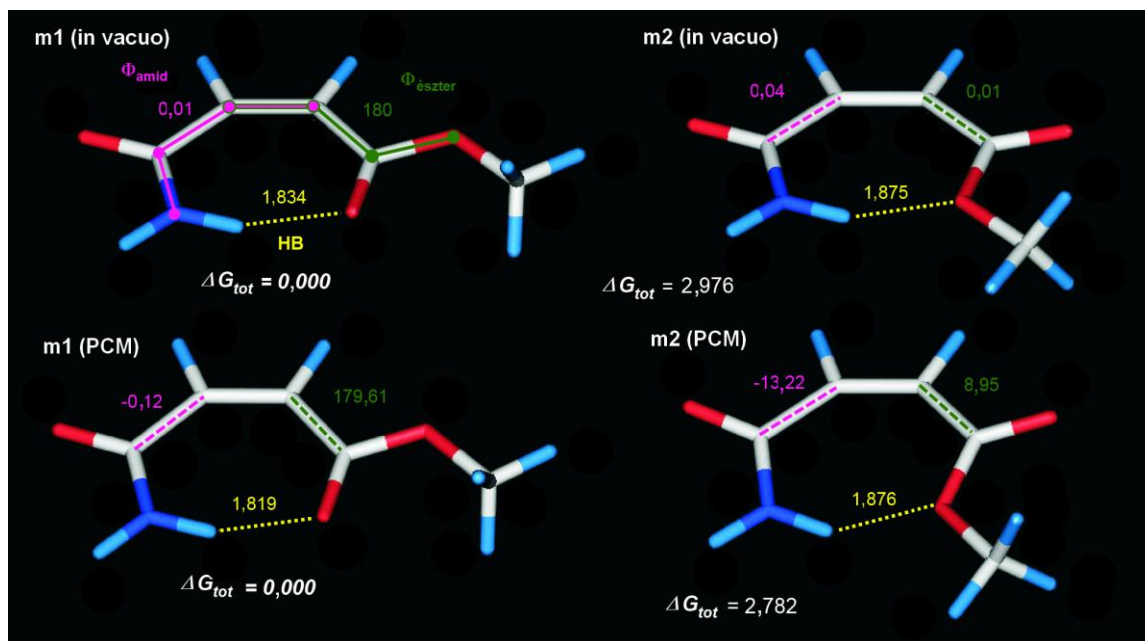
#### 5.1.1 A metil-maleamát konformáció és töltéeloszlás analízise

##### 5.1.1.1 Geometriák és relatív energiák

Első közelítésben a maleámsav-metilészter konformációanalízise nem tűnik túlzottan bonyolult feladatnak, mert kis méretű molekuláról van szó, és a számunkra érdekes konformációs változékonyság két szén-szén kötésre korlátozódik, feltételezve, hogy a metilészterben az O=C-O-C<sub>metil</sub> torziós szög stabilan s-cisz konformációban marad [71,72]. A  $\pi$ -elektron-rendszer nagyfokú delokalizációjának köszönhetően, amely kiterjed az amidcsoportra, a központi C=C kötésre, és az észtercsoportra is, várható, hogy a C<sub>CO,észter</sub>-C<sub>a</sub> és C<sub>CO,am</sub>-C<sub>b</sub> szén-szén egyszeres kötések nagyfokú stabilitást mutatnak a konformációs változások szempontjából, és a molekula egésze a planaritás fenntartására törekszik. A vizsgált Z geometriájú C-C(H)=C(H)-C elrendeződésben (maleinsav alapvázban), jelentős tasztítás várható, ha a két karbonil oxigén, vagy az



amid karbonil oxigén és az észtercsoport  $sp^3$  oxigénje egymáshoz térben közel esnek, ami alapvetően kizárja, hogy a savamidcsoport az akrilamid esetében az irodalomban leírt kedvező konformációban legyen [69,70].



18. ábra A metil-maleamát síkalkatú konformerei

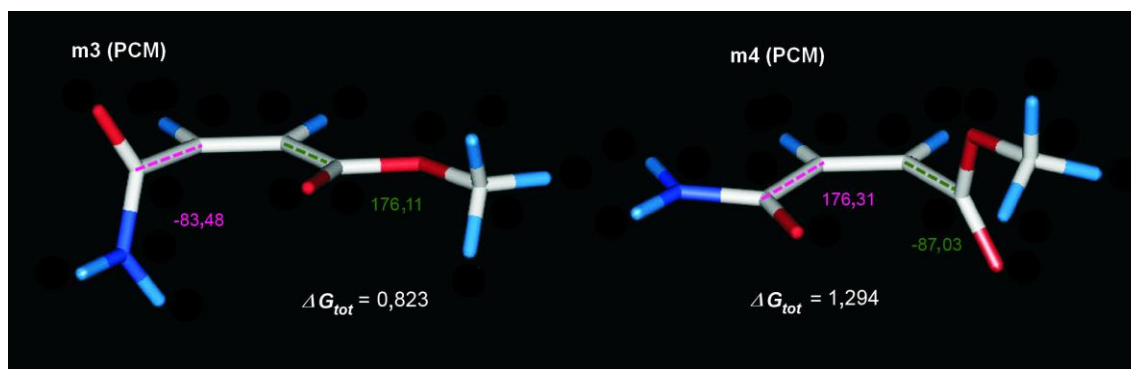
Ez a probléma nem áll fenn az analóg fumársav-származékoknál, ahol E geometriájú a C-C(H)=C(H)-C molekularészlet. Másrészt viszont, az amidcsoport kényszerű s-cisz konformációjának köszönhetően, annak egyik hidrogénje hidrogén-hidat tud képezni az észtercsoport bármelyik oxigénjével, ami az észtercsoport mindkét planáris (s-cisz ill. s-trans) konformációjának [71,72] lehetőségét előrevetíti, ezeket meg is találtuk (18. ábra, 2-4. táblázatok). A  $\Phi_{\text{amid}}$  ( $N_{\text{am}}-C_{\text{CO,am}}-C_{\text{b}}-C_{\text{a}}$ ) és  $\Phi_{\text{észter}}$  ( $O_{\text{sp}^3}-C_{\text{CO,eszt}}-C_{\text{a}}-C_{\text{b}}$ ) torziós szögekben tapasztalható eltérések mértéke az „ideális” 0 és  $180^\circ$  értékektől, döntő befolyással van az egyes konformerek stabilitására.

Az elmondottakon túl, Akakura és Koga eredményeire alapozva [117], a planáris szerkezeteken kívül olyan konformerek létezése is feltételezhető, amelyeket  $n-\pi^*$  kölcsönhatások stabilizálnak, ami akkor lehetséges, ha az egyik karbonil oxigén magányos elektronpárja közel merőlegesen helyezkedik el a másik karbonsav-származék csoport síkjára, és annak karbonil szénatomjához közel kerül.

## 2. táblázat A metil-maleamát konformereinek kötэшhosszai (Angström) és kötэшszögei (fok)

Kötэшhossz	m1 gázfázisban	m1 metanolban	m2 gázfázisban	m2 metanolban	m3 metanolban	m4 gázfázisban	m4 metanolban
d(C <sub>a</sub> =C <sub>b</sub> )	1,348	1,348	1,349	1,349	1,341	1,338	1,338
d(C <sub>b</sub> -C <sub>CO,am</sub> )	1,508	1,503	1,507	1,504	1,506	1,493	1,492
d(C <sub>a</sub> -C <sub>CO,ész</sub> )	1,482	1,484	1,486	1,487	1,483	1,501	1,499
d(C <sub>CO,am</sub> =O <sub>sp2,am</sub> )	1,233	1,246	1,232	1,245	1,239	1,227	1,241
d(C <sub>CO,ész</sub> =O <sub>sp2,ész</sub> )	1,223	1,228	1,216	1,223	1,223	1,214	1,221
d(C <sub>b</sub> -H <sub>b</sub> )	1,087	1,087	1,088	1,087	1,089	1,089	1,087
d(C <sub>a</sub> -H <sub>a</sub> )	1,087	1,086	1,087	1,087	1,086	1,088	1,088
d(C <sub>CO,ész</sub> -O <sub>sp3</sub> )	1,347	1,339	1,358	1,343	1,345	1,341	1,336
d(C <sub>CO,am</sub> -N <sub>am</sub> )	1,353	1,344	1,355	1,344	1,346	1,370	1,353
d(N <sub>am</sub> -H <sub>am</sub> )	1,011	1,013	1,012	1,013	1,012	1,010	1,011
d(N <sub>am</sub> -H <sub>am</sub> )'	1,018	1,020	1,011	1,013	1,014	1,011	1,013
d(O <sub>sp3</sub> -C <sub>metil</sub> )	1,441	1,448	1,446	1,452	1,446	1,442	1,450
Kötэшszög	m1 gázfázisban	m1 metanolban	m2 gázfázisban	m2 metanolban	m3 metanolban	m4 gázfázisban	m4 metanolban
a(C <sub>a</sub> =C <sub>b</sub> -H <sub>b</sub> )	115,87	115,51	114,99	114,76	118,68	118,98	119,07
a(C <sub>a</sub> =C <sub>b</sub> -C <sub>CO,am</sub> )	135,34	134,84	137,12	136,41	127,67	123,07	123,03
a(C <sub>b</sub> =C <sub>a</sub> -H <sub>a</sub> )	116,99	116,53	115,89	115,62	119,67	119,56	119,67
a(C <sub>b</sub> =C <sub>a</sub> -C <sub>CO,ész</sub> )	130,23	130,60	135,42	134,90	124,26	126,05	126,29
a(C <sub>b</sub> -C <sub>CO,am</sub> -N <sub>am</sub> )	119,57	119,98	120,27	120,71	116,68	114,73	115,11
a(C <sub>b</sub> -C <sub>CO,am</sub> -O <sub>sp2,am</sub> )	117,13	117,24	117,14	116,94	119,47	123,10	122,23
a(C <sub>a</sub> -C <sub>CO,ész</sub> -O <sub>sp3</sub> )	109,69	109,79	116,68	116,61	110,63	112,35	112,39
a(C <sub>a</sub> -C <sub>CO,ész</sub> -O <sub>sp2,ész</sub> )	128,11	127,60	121,33	120,79	125,78	122,44	122,93
a(C <sub>CO,ész</sub> -O <sub>sp3</sub> -C <sub>metil</sub> )	116,31	117,03	115,75	116,94	116,78	115,72	116,70

A kölcsönhatásnak ez alapján egyben az is feltétele, hogy a donor csoport síkja merőleges legyen a molekula egészének fő síkjára is, tehát  $\Phi_{\text{amid}}$  vagy  $\Phi_{\text{észter}}$   $90^\circ$  körül kell, hogy legyen, ezért a  $60^\circ$  lépésközzel feltérképezett PES alapján ezeket nem lehet megtalálni. A metil-maleamát esetében három ilyen konformer jöhet szóba: A két, leginkább valószínűsíthető esetben, az elektrópár donor az egyik karbonil oxigén, és a másik karbonsav-származék csoport karbonil szénatomja az akceptor.



19. ábra A metil-maleamát n- $\pi^*$  kölcsönhatásokkal stabilizált konformerei

A harmadik lehetséges szerkezetben az észtercsoport  $sp^3$  oxigénje a donor, és az amid karbonil szén az akceptor, ez azonban nem bizonyult stabil energiaminimumnak, így az eredményeink alapján két olyan energiaminimum lehet, amelyek közel planárisnak vehetőek, és két, nem-planáris,  $n-\pi^*$  kölcsönhatás révén stabilizálódó szerkezet (19. ábra, 2-4. táblázatok).

**3. táblázat A metil-maleamát konformereinek belső hidrogén-hídjai és meghatározó toziós szögei (fok)**

	m1 gázfázisban	m1 metanolban	m2 gázfázisban	m2 metanolban	m3 metanolban	m4 gázfázisban	m4 metanolban
d(H-híd)	1,834	1,819	1,875	1,876	n.a.	n.a.	n.a.
$\Phi$ észter	180	179,61	0,01	8,95	176,11	-78,34	-87,03
$\Phi$ amid	0,01	-0,12	0,04	-13,22	-83,48	173,762	176,31

**4. táblázat A metil-maleamát konformereinek a legstabilabb konformerhez viszonyított relatív energiái és szabadentalpiái (kcal/mól)**

IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d)								
	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E_{\text{tot}}$	$\Delta G_{\text{drc}}$	$\Delta G_{\text{solv}}$	$\Delta ZPE$	$\Delta H_{298}$	$\Delta G_{298}$	$\Delta G_{\text{tot}}$
<i>m1</i>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<i>m2</i>	5,518	3,176	0,300	3,476	-0,174	0,016	-0,912	2,563
<i>m3</i>	6,167	1,650	0,980	2,630	-0,742	-0,367	-1,450	1,181
<i>m4</i>	7,540	2,130	0,860	2,990	-0,697	-0,350	-1,259	1,730

IEF-PCM/B3LYP/6-311++G(2df,2pd)//IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d)								
	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E_{\text{tot}}$	$\Delta G_{\text{drc}}$	$\Delta G_{\text{solv}}$	$\Delta ZPE$	$\Delta H_{298}$	$\Delta G_{298}$	$\Delta G_{\text{tot}}$
<i>m1</i>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<i>m2</i>	5,716	3,394	0,300	3,694	-0,174	0,016	-0,912	2,782
<i>m3</i>	5,682	1,293	0,980	2,273	-0,742	-0,367	-1,450	0,823
<i>m4</i>	6,892	1,693	0,860	2,553	-0,697	-0,350	-1,259	1,294

B3LYP/6-31+G(d) gázfázisban					
	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta ZPE$	$\Delta H_{298}$	$\Delta G_{298}$	$\Delta G_{\text{tot}}$
<i>m1</i>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<i>m2</i>	4,753	-0,221	-0,031	-1,943	2,809
<i>m4</i>	5,788	-0,976	-0,556	-1,479	4,309

B3LYP/6-311++G(2df,2pd)//B3LYP/6-31+G(d) gázfázisban					
	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta ZPE$	$\Delta H_{298}$	$\Delta G_{298}$	$\Delta G_{\text{tot}}$
<i>m1</i>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<i>m2</i>	4,920	-0,221	-0,031	-1,943	2,976
<i>m4</i>	5,087	-0,976	-0,556	-1,479	3,608

### 5.1.1.2 A molekulapályák elemzése.

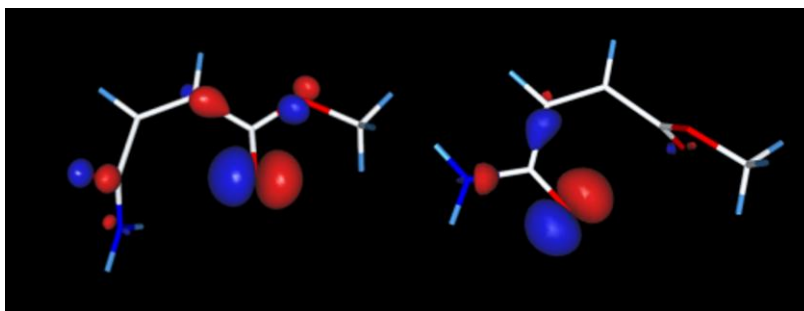
A molekulapályák-koefficiens számításokat abból a célból végeztük el, hogy igazoljuk az  $n-\pi^*$  kölcsönhatások szerepét az **m3** és **m4** konformerek stabilizálásában. Ha a feltételezett elektronpár-donor oxigénatomokon a HOMO, HOMO-1 vagy HOMO-2, molekulapályák koefficiense jelentős nagyságú, és ezen orbitálok térbeli orientációja megengedi (20. ábra), hogy kölcsönhatásba lépjenek más orbitálokkal a közeli amid/észter karbonil szénen, az alátámasztja az  $n-\pi^*$  kölcsönhatások létezését. Az 5. táblázatban láthatók a feltüntetett jelentősebb MO koefficiensek.

### 5. táblázat A metil-maleamát $n-\pi^*$ kölcsönhatásokkal stabilizált konformerei legmagasabb energiájú betöltött pályáinak LCAO-MO koefficiensei

IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d)							
m3				m4			
O <sub>sp2,ész</sub>	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	O <sub>sp2,am</sub>	HOMO-2	HOMO-1	HOMO
1s	0,00	0,00	0,00	1s	0,00	0,00	0,00
2s	0,00	0,01	0,00	2s	0,00	0,00	-0,01
2p <sub>x</sub>	0,49	0,18	-0,07	2p <sub>x</sub>	0,07	-0,09	0,43
2p <sub>y</sub>	0,17	0,04	-0,01	2p <sub>y</sub>	0,17	0,05	-0,39
2p <sub>z</sub>	-0,07	0,04	-0,10	2p <sub>z</sub>	0,40	-0,04	0,06

IEF-PCM/B3LYP/6-311++G(2df,2pd)							
m3				m4			
O <sub>sp2,ész</sub>	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	O <sub>sp2,am</sub>	HOMO-2	HOMO-1	HOMO
1s	0,00	0,00	0,00	1s	0,00	0,00	0,00
2s	0,00	0,00	0,00	2s	0,00	0,00	0,00
2p <sub>x</sub>	0,23	0,09	-0,03	2p <sub>x</sub>	0,04	0,04	0,20
2p <sub>y</sub>	0,08	0,02	-0,01	2p <sub>y</sub>	0,08	-0,03	-0,18
2p <sub>z</sub>	-0,03	0,02	-0,04	2p <sub>z</sub>	0,19	0,00	0,03



20. ábra A metil-maleamát m3 és m4 konformerének  $n-\pi^*$  kölcsönhatásokért felelős betöltött pályái (6-311++G(2df,2pd))

## 5.1.1.3 Töltéseloszlás-analízis

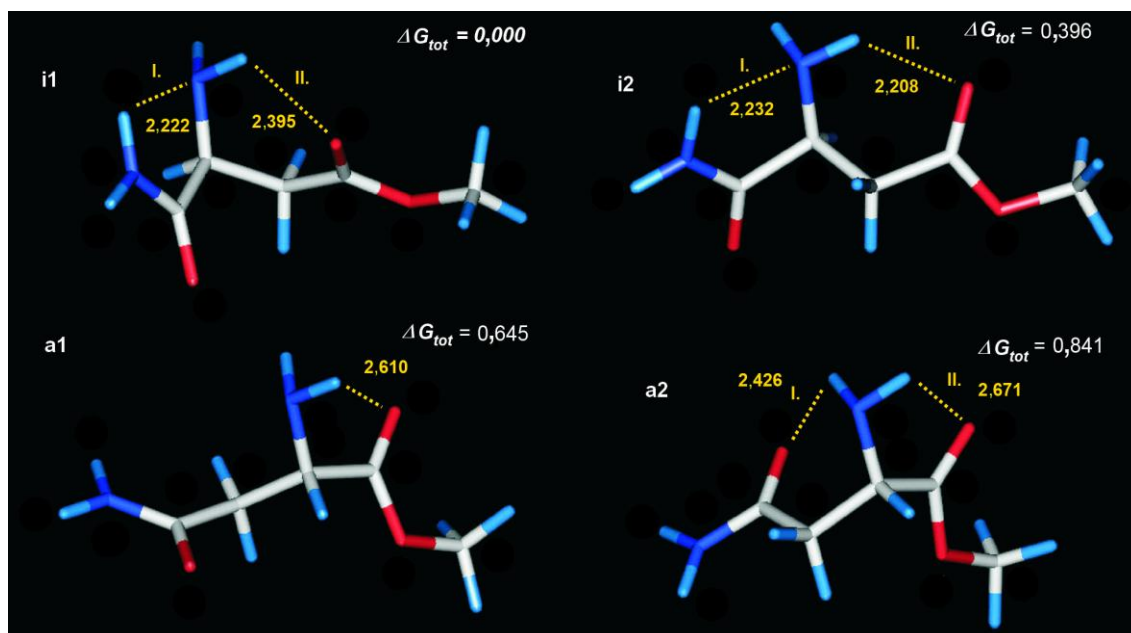
6. táblázat A metil-maleamát konformerei atomjainak részleges töltései

IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d)															
	O <sub>sp2</sub> , am	C <sub>CO</sub> , am	C <sub>b</sub>	C <sub>a</sub>	C <sub>CO</sub> , észt	O <sub>sp2</sub> , észt	O <sub>sp3</sub>		O <sub>sp2</sub> , am	C <sub>CO</sub> , am	C <sub>b</sub>	C <sub>a</sub>	C <sub>CO</sub> , észt	O <sub>sp2</sub> , észt	O <sub>sp3</sub>
	m1								m3						
NPA	-0,71	0,63	-0,22	-0,29	0,80	-0,66	-0,53	NPA	-0,69	0,65	-0,22	-0,32	0,79	-0,65	-0,55
CHelpG	-0,76	0,90	-0,15	-0,31	0,90	-0,64	-0,46	CHelpG	-0,75	0,91	-0,15	-0,35	0,92	-0,65	-0,48
MKS	-0,73	0,86	-0,16	-0,43	0,97	-0,65	-0,43	MKS	-0,70	0,86	-0,24	-0,42	0,98	-0,64	-0,46
	m2								m4						
NPA	-0,70	0,63	-0,23	-0,29	0,80	-0,63	-0,56	NPA	-0,70	0,64	-0,30	-0,24	0,82	-0,65	-0,54
CHelpG	-0,75	0,92	-0,18	-0,30	0,88	-0,64	-0,39	CHelpG	-0,68	0,83	-0,18	-0,38	1,05	-0,71	-0,49
MKS	-0,73	0,86	-0,19	-0,40	0,87	-0,64	-0,29	MKS	-0,65	0,77	-0,12	-0,57	1,03	-0,67	-0,41
IEF-PCM/B3LYP/6-311++G(2df,2pd)															
	O <sub>sp2</sub> , am	C <sub>CO</sub> , am	C <sub>b</sub>	C <sub>a</sub>	C <sub>CO</sub> , észt	O <sub>sp2</sub> , észt	O <sub>sp3</sub>		O <sub>sp2</sub> , am	C <sub>CO</sub> , am	C <sub>b</sub>	C <sub>a</sub>	C <sub>CO</sub> , észt	O <sub>sp2</sub> , észt	O <sub>sp3</sub>
	m1								m3						
NPA	-0,71	0,64	-0,18	-0,26	0,81	-0,66	-0,54	NPA	-0,70	0,66	-0,18	-0,29	0,80	-0,65	-0,54
CHelpG	-0,74	0,87	-0,15	-0,29	0,85	-0,62	-0,41	CHelpG	-0,73	0,87	-0,15	-0,33	0,88	-0,63	-0,44
MKS	-0,72	0,82	-0,15	-0,41	0,91	-0,63	-0,38	MKS	-0,69	0,83	-0,23	-0,41	0,94	-0,63	-0,42
	m2								m4						
NPA	-0,71	0,64	-0,19	-0,25	0,81	-0,64	-0,57	NPA	-0,70	0,65	-0,26	-0,20	0,83	-0,65	-0,55
CHelpG	-0,74	0,87	-0,17	-0,29	0,84	-0,63	-0,36	CHelpG	-0,67	0,80	-0,17	-0,37	1,00	-0,69	-0,45
MKS	-0,71	0,82	-0,18	-0,39	0,84	-0,62	-0,26	MKS	-0,64	0,75	-0,12	-0,55	0,99	-0,65	-0,37
B3LYP/6-31+G(d) gázfázisban															
	O <sub>sp2</sub> , am	C <sub>CO</sub> , am	C <sub>b</sub>	C <sub>a</sub>	C <sub>CO</sub> , észt	O <sub>sp2</sub> , észt	O <sub>sp3</sub>		O <sub>sp2</sub> , am	C <sub>CO</sub> , am	C <sub>b</sub>	C <sub>a</sub>	C <sub>CO</sub> , észt	O <sub>sp2</sub> , észt	O <sub>sp3</sub>
	m1								m3						
NPA	-0,62	0,61	-0,20	-0,32	0,79	-0,63	-0,54	NPA	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
CHelpG	-0,63	0,85	-0,11	-0,34	0,86	-0,59	-0,44	CHelpG	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
MKS	-0,61	0,80	-0,12	-0,45	0,92	-0,59	-0,40	MKS	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	m2								m4						
NPA	-0,62	0,62	-0,22	-0,31	0,78	-0,58	-0,58	NPA	-0,62	0,63	-0,31	-0,22	0,80	-0,59	-0,54
CHelpG	-0,63	0,88	-0,16	-0,30	0,80	-0,55	-0,38	CHelpG	-0,56	0,80	-0,18	-0,33	0,94	-0,60	-0,47
MKS	-0,61	0,84	-0,19	-0,38	0,80	-0,55	-0,28	MKS	-0,53	0,74	-0,13	-0,50	0,92	-0,56	-0,39
B3LYP/6-311++G(2df,2pd) gázfázisban															
	O <sub>sp2</sub> , am	C <sub>CO</sub> , am	C <sub>b</sub>	C <sub>a</sub>	C <sub>CO</sub> , észt	O <sub>sp2</sub> , észt	O <sub>sp3</sub>		O <sub>sp2</sub> , am	C <sub>CO</sub> , am	C <sub>b</sub>	C <sub>a</sub>	C <sub>CO</sub> , észt	O <sub>sp2</sub> , észt	O <sub>sp3</sub>
	m1								m3						
NPA	-0,63	0,62	-0,16	-0,28	0,80	-0,64	-0,54	NPA	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
CHelpG	-0,62	0,81	-0,11	-0,31	0,80	-0,56	-0,39	CHelpG	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
MKS	-0,60	0,76	-0,12	-0,43	0,86	-0,57	-0,36	MKS	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	m2								m4						
NPA	-0,62	0,63	-0,18	-0,27	0,79	-0,59	-0,58	NPA	-0,62	0,64	-0,27	-0,18	0,81	-0,59	-0,55
CHelpG	-0,61	0,84	-0,16	-0,28	0,76	-0,53	-0,35	CHelpG	-0,55	0,76	-0,18	-0,31	0,90	-0,58	-0,43
MKS	-0,59	0,81	-0,18	-0,36	0,76	-0,53	-0,24	MKS	-0,52	0,71	-0,13	-0,48	0,88	-0,54	-0,35

A 6. táblázatban a gázfázisban és metanolban, két különböző bázisfüggvény-készlettel, három különböző módszerrel kiszámított töltéseloszlásokat foglaltam össze. Az volt a célja a számításoknak, hogy predikciót kapjunk az amin/ammónia nukleofil támadásának helyére vonatkozóan, ebből a szempontból a pozitívabb (kevésbé negatív) parciális töltések a kedvezőek.

### 5.1.2 Az 1,4- addíciók végtermékeinek konformerei és ezek relatív energiái

Az 1,4-addíciók végtermékeinek szerkezeti adatait a 7. és 8. táblázatok tartalmazzák, a 21. ábrán a legkedvezőbb energiájú szerkezetek láthatók. A termékeloszlás szempontjából fontos a lehetséges végtermékek konformereihez tartozó relatív energiák és szabadentalpiák ismerete (9. táblázat). A relatív  $G_{tot}$  adhat felvilágosítást a lehetséges konformer-populáció arányokra az egyensúlyi termékegyben a Boltzmann-összefüggés alapján (ld. 4.7.4/(37)). Az izoaszparagin termék két legstabilisabb konformeréről (**i1**, **i2**) és a legstabilabb aszparagin-konformerról (**a1**) megállapítható, hogy a saját konformerek közt mind  $E_{tot}$ , mind  $G_{sol}$  ill.  $G_{tot}$  a legkedvezőbbek, és az izoaszparagin szerkezet mindkét kiemelt konformerében az említett energiák/szabadentalpiák kedvezőbbek, mint az aszparagin szerkezet legkedvezőbb konformerében.



21. ábra A kétféle addíciós termék legkedvezőbb energiájú konformereinek szerkezete

**7. táblázat Az addíciós termékek konformereinek fontosabb kötreshosszai (Angström) és kötésszögei (fok)**

	C=O amid	C=O észter	C-O észter	C-N amid	C-N amin	N-H amid		N-H amin	
i1	1,241	1,222	1,342	1,345	1,467	1,013	1,012	1,019	1,017
i2	1,241	1,224	1,340	1,344	1,468	1,014	1,012	1,020	1,020
i3	1,241	1,221	1,344	1,344	1,468	1,014	1,013	1,019	1,020
i4	1,241	1,220	1,345	1,345	1,467	1,013	1,012	1,018	1,018
i5	1,240	1,221	1,342	1,345	1,469	1,014	1,012	1,020	1,019
i6	1,240	1,226	1,337	1,346	1,466	1,017	1,012	1,019	1,018
i7	1,241	1,221	1,344	1,344	1,469	1,013	1,012	1,019	1,019
a1	1,239	1,220	1,340	1,350	1,459	1,011	1,013	1,020	1,019
a2	1,240	1,220	1,342	1,351	1,461	1,012	1,013	1,020	1,019
a3	1,239	1,222	1,342	1,352	1,473	1,011	1,013	1,019	1,020
a4	1,239	1,222	1,342	1,352	1,473	1,012	1,013	1,019	1,020
a5	1,239	1,221	1,340	1,351	1,465	1,011	1,013	1,019	1,019
a6	1,240	1,222	1,339	1,351	1,463	1,011	1,013	1,019	1,018
a7	1,242	1,220	1,337	1,348	1,47	1,022	1,013	1,019	1,019
a8	1,239	1,221	1,340	1,351	1,463	1,011	1,013	1,019	1,019
	O=C-O észter		O=C-N amid	H-N-H amid	H-N-H amin	Namin-Csp <sup>3</sup> - Ckarbonil			
i1	123,3		123,4	120,3	107,4	111,6			
i2	123,3		123,8	120,0	106,4	111,5			
i3	123,2		123,9	119,9	106,5	111,3			
i4	123,0		123,5	120,2	106,9	111,3			
i5	123,5		123,7	119,9	105,9	111,1			
i6	122,9		122,8	119,4	107,4	108,4			
i7	123,4		123,7	119,7	106,1	111,7			
	O=C-O észter		O=C-N amid	H-N-H amid	H-N-H amin	Namin-Csp <sup>3</sup> - Ckarbonil			
a1	123,8		122,3	117,9	106,1	113,6			
a2	123,4		122,3	117,9	106,0	113,3			
a3	123,5		122,3	117,8	106,9	110,8			
a4	123,4		122,3	117,9	106,9	110,8			
a5	123,6		122,3	117,8	106,6	115,0			
a6	123,4		122,3	117,9	106,5	116,5			
a7	123,9		123,0	120,7	107,1	108,8			
a8	123,5		122,3	117,7	106,1	115,5			

**8. táblázat** Az addíciós termékek konformereinek fontosabb torziós szögei (fok), valamint belső hidrogén-hídjaik (Angström).

	$\Phi(\text{C}_{\text{CO},\text{észter}}\text{-C-C-}\text{C}_{\text{CO},\text{am}})$	$\Phi(\text{N}_{\text{NH}_3}\text{-C-C-}\text{C}_{\text{CO},\text{észter}})$	HH donor	HH akceptor	HH hossza (Angström)
i1	-65,7	63,2	amid(I), amin(II)	amin(I), észter O sp <sup>2</sup> (II)	2,222(I), 2,395(II)
i2	168,7	-69,1	amid(I), amin(II)	amin(I), észter O sp <sup>2</sup> (II)	2,232(I), 2,208(II)
i3	164,4	-73,5	amid(I), amin(II)	amin(I), észter O sp <sup>3</sup> (II)	2,234(I), 2,268(II)
i4	-54,6	74,5	amid(I), amin(II)	amin(I), észter O sp <sup>3</sup> (II)	2,247(I), 2,322(II)
i5	68,9	-169,7	amid	amin	2,249
i6	85,0	-154,4	amid(I), amin(II)	észter O sp <sup>2</sup> (I), amid Osp <sup>2</sup> (II)	1,946(I), 2,254(II)
i7	-70,7	54,0	amid	amin	2,234
	$\Phi(\text{C}_{\text{CO},\text{észter}}\text{-C-C-}\text{C}_{\text{CO},\text{am}})$	$\Phi(\text{N}_{\text{NH}_3}\text{-C-C-}\text{C}_{\text{CO},\text{am}})$	HH donor	HH akceptor	HH hossza
a1	167,0	-67,6	amin	észter Osp <sup>2</sup>	2,610
a2	-61,6	67,4	amin(I,II)	amid Osp <sup>2</sup> (I), észter Osp <sup>2</sup> (II)	2,426(I), 2,671(II)
a3	62,1	-175,1	--	--	--
a4	57,9	-177,7	--	--	--
a5	165,3	-67,4	amin	észter Osp <sup>3</sup>	2,523
a6	-64,5	66,5	amin(I,II)	amid Osp <sup>2</sup> (I), észter Osp <sup>3</sup> (II)	2,384(I), 2,549(II)
a7	-57,7	65,6	amid(I), amin(II)	amin(I), észter O sp <sup>2</sup> (II)	2,046(I), 2,393(II)
a8	70	-162,5	amin	észter Osp <sup>3</sup>	2,495

**9. táblázat** Az addíciós termékek konformereinek relatív energiái (kcal/mól) és a Boltzmann összefüggés alapján számítható előfordulásuk (tot% = az összes i és a százalékában; konf% = az adott addíciós termékben belül)

	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E_{\text{tot}}$	$\Delta G_{\text{drc}}$	$\Delta G_{\text{solv}}$	$\Delta ZPE$	$\Delta H_{298}$	$\Delta G_{298}$	$\Delta G_{\text{tot}}$	tot%	konf%
i1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	37,69	57,33
i2	0,082	0,694	-0,160	0,534	0,214	0,184	-0,138	0,396	19,32	29,38
i3	3,109	1,367	0,080	1,447	0,196	0,193	-0,004	1,444	3,29	5,01
i4	3,409	1,261	0,270	1,531	0,145	0,113	0,247	1,778	1,87	2,85
i5	4,251	1,654	0,380	2,034	0,087	0,148	-0,206	1,828	1,72	2,62
i6	2,362	2,525	-0,520	2,005	0,018	0,013	-0,023	1,983	1,32	2,01
i7	4,412	1,812	0,460	2,272	0,277	0,241	0,252	2,523	0,53	0,81
a1	4,041	0,863	0,440	1,303	-0,104	0,141	-0,658	0,645	12,68	37,04
a2	3,453	1,516	0,230	1,746	-0,186	0,014	-0,905	0,841	9,11	26,60
a3	3,477	1,752	0,610	2,362	-0,181	0,078	-0,946	1,416	3,45	10,07
a4	6,045	2,356	0,680	3,036	-0,248	0,046	-1,517	1,520	2,89	8,45
a5	6,626	1,915	0,520	2,435	-0,038	0,220	-0,854	1,581	2,61	7,62
a6	2,802	1,943	0,160	2,103	-0,099	0,046	-0,436	1,667	2,26	6,59
a7	2,670	1,383	0,090	1,473	0,294	0,122	0,629	2,102	1,08	3,16
a8	8,272	3,289	0,710	3,999	-0,070	0,166	-0,747	3,252	0,15	0,45



### 5.1.3 Az átmeneti állapotok és az enol-amin köztitermékek geometriái és energiái

A termodinamikai kontroll esetére számítható termékeloszlás jó összhangban van az experimentális eredményekkel, azonban fontos megvizsgálni a kinetikai kontroll esetére vonatkozó tendenciát is. Ebben az esetben az a reakcióút a kedvezőbb, amelyik alacsonyabb relatív energiájú átmeneti állapoton keresztül mehet végbe. A számítások alapján két átmeneti állapotot találtunk meg (10-11. táblázatok, 22. ábra, *i TS* és *a TS*).

**10. táblázat** Az átmeneti állapotok és enol-amin köztitermékek relatív energiái metanolban, *IEF-PCM/B3LYP/6-311++G(2df,2pd)//IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d)* ill. *IEF-PCM/MP2(FC)/6-311++G(2df,2pd)//IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d)* szinten (kcal/mól)

	$\Delta E_{\text{tot}}$ (B3LYP)	$\Delta E_{\text{tot}}$ (MP2)	$\Delta G_{\text{drc}}$	$\Delta G_{\text{solv}}$ (B3LYP)	$\Delta G_{\text{solv}}$ (MP2)	$\Delta G_{298}$	$\Delta G_{\text{tot}}$ (B3LYP)	$\Delta G_{\text{tot}}$ (MP2)
a TS	4,081	4,031	1,180	5,261	5,211	-1,212	4,049	3,999
i TS	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
i enol	0,000	n.a.	0,000	0,000	n.a.	0,000	0,000	n.a.
a enol	0,152	n.a.	0,160	0,312	n.a.	-0,248	0,065	n.a.

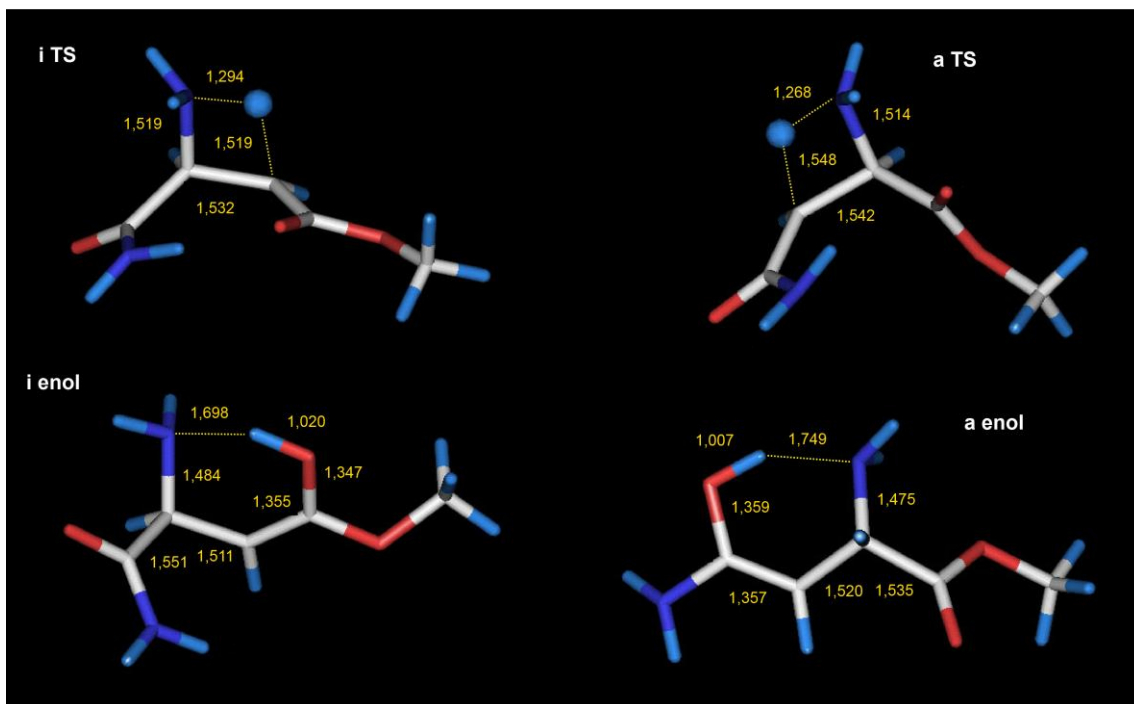
Az átmeneti állapotokon kívül, találtunk egy-egy nagy energiájú izoaszparagin ill. aszparagin enol-amin szerkezetet (10-11. táblázatok, 22. ábra, *i enol* és *a enol*) amelyek tipikus köztitermékei az 1,4-addíciós mechanizmusnak.

**11. táblázat** Az átmeneti állapotok és enol-amin köztitermékek geometriai jellemzői (Ångström) (az átmeneti állapotoknál zárójelben az imaginárius rezgés hullámszámának négyzete)

	N—C <sub>b</sub>	N—C <sub>a</sub>	C <sub>a</sub> —C <sub>b</sub>	C <sub>CO,észter</sub> —C <sub>a</sub>	C <sub>CO,am</sub> —C <sub>b</sub>	N—H	H—C	C—O(enol)	H—O(enol)
m1			1,348						
a TS (-1798,38)	2,318	1,514	1,542	1,516	1,453	1,268	1,548 <sup>a</sup>		
						1,022			
						1,025			
i TS (-1813,79)	1,519	2,302	1,532	1,436	1,538	1,294	1,519 <sup>b</sup>		
						1,022			
						1,022			
i enol	1,484	2,469	1,511	1,355	1,551	1,698	2,389 <sup>b</sup>	1,347 <sup>c</sup>	1,020 <sup>d</sup>
						1,019		(észter-enol)	(észter-enol)
						1,020			
a enol	2,467	1,475	1,520	1,535	1,357	1,749	2,397 <sup>a</sup>	1,359 <sup>c</sup>	1,007 <sup>d</sup>
						1,019		(amid-enol)	(amid-enol)
						1,020			
i1	1,467	2,549	1,540			1,017			
						1,019			
a1	2,461	1,459	1,543			1,019			
						1,020			

Távolságok (Å). <sup>a</sup> H(amin)⋯C<sub>b</sub>. <sup>b</sup> H(amin)⋯C<sub>a</sub>. <sup>c</sup> C(enol, a karbonil C-ből)⋯O(enol) <sup>d</sup> O(enol, az sp<sup>2</sup> O-ból)⋯H(enol, az amin H-ből)

A keletkezésük során az egyik amino-proton átugrik a nitrogénhez képest távolabb eső karbonsav-származék csoport  $sp^2$  oxigénjére (az ennek megfelelő átmeneti állapotokat nem sikerült megtalálni), a  $C_{CO,ész} - C_a$  ill.  $C_{CO,am} - C_b$  kötéshosszak egyértelműen kettős kötés kialakulására, enolizációra utalnak.



22. ábra Az átmeneti állapotok és enol-amin köztitermékek szerkezete

5.2 Az *N*-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása

5.2.1 Relatív energiák

A töltésmentes protonáltsági izomerekre az optimalizálási feltételek teljesültek, de az ikerionos részecske esetében, az elmozdulások nagymértékűek maradtak, nagyon kis gradiensek mellett is. Ezért ez utóbbinál – mivel minden rezgési frekvencia pozitív volt – elfogadtuk energiaminimumnak a legkisebb gradiensekkel rendelkező optimalizálási lépést. A további optimalizálási lépések során ez utóbbi forma, intramolekuláris protonvándorlás révén, átalakult a töltésmentes-1 formává.

**12. táblázat A különböző protonáltsági izomerek B3LYP, HF és MP2 relatív energiái és dipólmomentumuk (kcal/mól ill. Debye)**

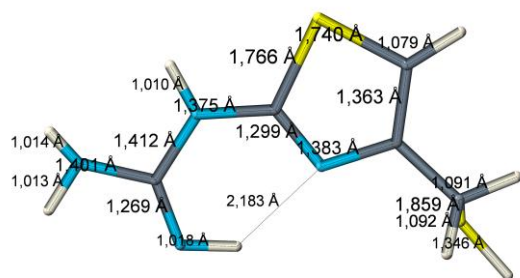
B3LYP/6-31++G(2d,p)						
Részecske	$\Delta E_{el}$	$\Delta G_{298}$	$\Delta G_{tot}$	dipólmomentum		
ikerionos	42,71	0,29	43,00	10,5806		
töltésmentes -1	12,55	-0,14	12,41	4,1184		
töltésmentes -1'	8,93	-0,47	8,46	2,8571		
töltésmentes -2	0	0	0	2,9101		

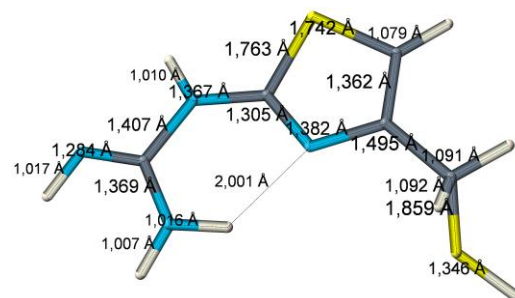
HF/6-311++G(2df,2pd) és MP2/6-311++G(2df,2pd)						
Részecske	$\Delta E_{el}$		$\Delta G_{298}$	$\Delta G_{tot}$		dipól- momentum (Density=MP2)
	HF	MP2	B3LYP 6-31++G(2d,p)	HF	MP2	
ikerionos	51,36	40,69	0,29	51,65	40,98	10,8007
töltésmentes -1	11,47	11,73	-0,14	11,33	11,59	4,0524
töltésmentes -1'	8,19	8,57	-0,47	7,72	8,10	2,8033
töltésmentes -2	0	0	0	0	0	2,6229

## 5.2.2 Szerkezetek

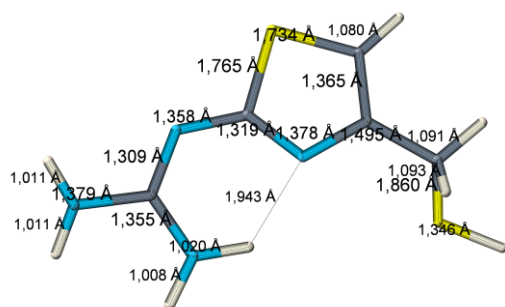
Az izomerek térszerkezetét mutatja a 23. ábra, ezen egyértelműen látszik a merkaptometil oldallánc transz konformációja a töltésmentes részecskénél, és az előbbiektől eltérő gauche orientációja az ikerion esetében.



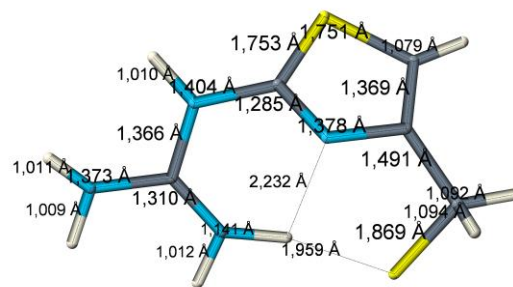
töltésmentes -1



töltésmentes -1'



töltésmentes -2



ikerionos

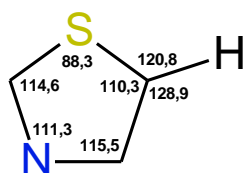
**23. ábra N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin protonáltsági izomerjeinek térszerkezete, a kötэшosszak (Angström) feltűntetésével**

## 5.2.2.1 A tiazol gyűrű geometriája

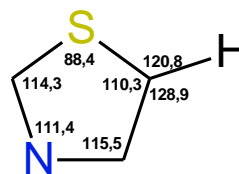
A 13. táblázatban és a 24. ábrán láthatóak a tiazol gyűrű geometriai jellemzői, melyek egyértelmű invariabilitást mutatnak.

13. táblázat A tiazol gyűrű geometriai jellemzői (Angström és fok)

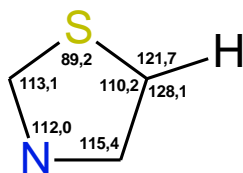
Paraméter	töltésmentes -1	töltésmentes -1'	töltésmentes -2	ikerionos
r(C <sub>1</sub> -S <sub>2</sub> )	1,766	1,764	1,765	1,753
r(C <sub>1</sub> -N <sub>5</sub> )	1,299	1,305	1,319	1,285
r(S <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> )	1,740	1,742	1,734	1,751
r(C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> )	1,363	1,362	1,365	1,369
r(C <sub>3</sub> -H(C <sub>3</sub> ))	1,079	1,079	1,080	1,079
r(C <sub>4</sub> -N <sub>5</sub> )	1,383	1,382	1,378	1,378
<hr/>				
a(S <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -N <sub>5</sub> )	114,6	114,3	113,1	115,3
a(C <sub>1</sub> -S <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> )	88,3	88,4	89,2	87,4
a(S <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> )	110,3	110,3	110,2	110,6
a(S <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -H(C <sub>3</sub> ))	120,8	120,8	121,7	119,9
a(C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -H(C <sub>3</sub> ))	128,9	128,9	128,1	129,2
a(C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -N <sub>5</sub> )	115,5	115,5	115,4	113,9
a(C <sub>1</sub> -N <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> )	111,3	111,4	112,0	112,0



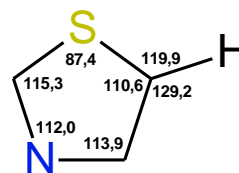
töltésmentes-1



töltésmentes-1'



töltésmentes-2



ikerionos

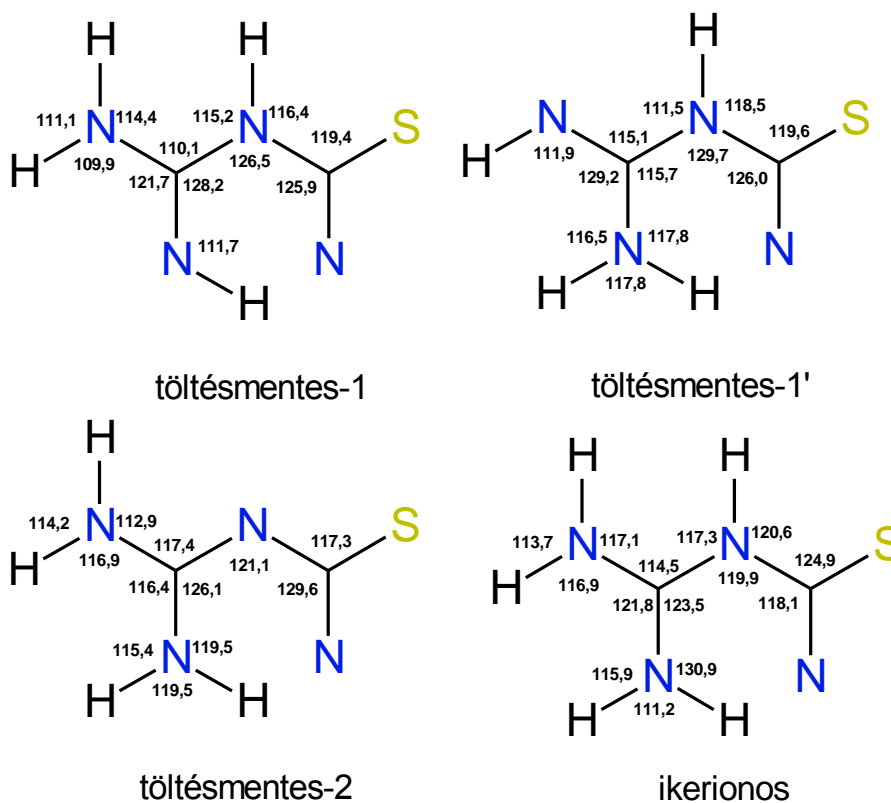
24. ábra A tiazol gyűrű kötésszögei (fok)

## 5.2.2.2 A guanidino csoport geometriája

14. táblázat A guanidino csoport kötőhosszai (Angström)

Kötőhossz	töltésmentes -1	töltésmentes -1'	töltésmentes -2	ikerionos
r(C <sub>1</sub> -N <sub>6</sub> )	1,375	1,367	1,358	1,404
r(N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> )	1,412	1,407	1,309	1,366
r(N <sub>6</sub> -H(N <sub>6</sub> ))	1,010	1,010	n.a.	1,010
r(C <sub>7</sub> -N <sub>9</sub> )	1,402	1,284	1,379	1,373
r(C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> )	1,269	1,369	1,355	1,310
r(N <sub>9</sub> -H(N <sub>9</sub> a))	1,013	1,017	1,011	1,009
r(N <sub>9</sub> -H(N <sub>9</sub> b))	1,014	n.a.	1,011	1,011
r(N <sub>8</sub> -H(N <sub>8</sub> a))	1,018	1,007	1,008	1,141
r(N <sub>8</sub> -H(N <sub>8</sub> b))	n.a.	1,016	1,020	1,012

A guanidino csoport esetében a töltésmentes formáknál egyértelműen látszik a C—N kötőhosszokból, hol van (inkább) kettős kötés és hol van (inkább) egyszeres kötés.



25. ábra A guanidino csoport kötésszögei (fok)

15. táblázat A guanidino csoport kötőszögei (fok)

Kötőszög	töltésmentes -1	töltésmentes -1'	töltésmentes -2	ikerionos
a(S <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -N <sub>6</sub> )	119,4	119,6	117,3	124,9
a(N <sub>5</sub> -C <sub>1</sub> -N <sub>6</sub> )	125,9	126,0	129,6	118,1
a(C <sub>1</sub> -N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> )	126,5	129,7	121,1	119,9
a(C <sub>1</sub> -N <sub>6</sub> -H(N <sub>6</sub> ))	116,4	118,5	n.a.	120,6
a(C <sub>7</sub> -N <sub>6</sub> -H(N <sub>6</sub> ))	115,2	111,5	n.a.	117,3
a(N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>9</sub> )	110,1	115,1	117,4	114,5
a(N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> )	128,2	115,7	126,1	123,5
a(N <sub>9</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> )	121,7	129,2	116,4	121,8
a(C <sub>7</sub> -N <sub>9</sub> -H(N <sub>9</sub> )a)	109,9	111,9	116,9	116,9
a(C <sub>7</sub> -N <sub>9</sub> -H(N <sub>9</sub> )b)	114,4	n.a.	112,9	117,1
a(H(N <sub>9</sub> )a-N <sub>9</sub> -H(N <sub>9</sub> )b)	111,1	n.a.	114,2	113,7
a(C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -H(N <sub>8</sub> )a)	111,7	117,8	119,5	130,9
a(C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -H(N <sub>8</sub> )b)	n.a.	116,5	115,4	115,9
a(H(N <sub>8</sub> )a-N <sub>8</sub> -H(N <sub>8</sub> )b)	n.a.	117,8	119,5	111,2

16. táblázat A guanidino csoport torziós szögei (fok)

Torziós szög	töltésmentes -1	töltésmentes -1'	töltésmentes -2	ikerionos
d(N <sub>5</sub> -C <sub>1</sub> -N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> )	-4,7	-5,3	0,9	-43,8
d(N <sub>5</sub> -C <sub>1</sub> -N <sub>6</sub> -H(N <sub>6</sub> ))	-168,4	-177,1	n.a.	153,3
d(C <sub>1</sub> -N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>9</sub> )	179,0	-171,2	174,0	178,3
d(C <sub>1</sub> -N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> )	-3,4	11,2	-5,5	-4,8
d(N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>9</sub> -H(N <sub>9</sub> )a)	-177,0	-177,9	147,2	-173,4
d(N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>9</sub> -H(N <sub>9</sub> )b)	-51,2	n.a.	11,6	-33,3
d(N <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>9</sub> -H(N <sub>9</sub> )a)	5,2	-0,7	-33,3	9,7
d(N <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>9</sub> -H(N <sub>9</sub> )b)	131,0	n.a.	-168,8	149,8
d(N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -H(N <sub>8</sub> )a)	-3,4	-15,7	161,3	-13,7
d(N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -H(N <sub>8</sub> )b)	n.a.	-164,2	7,8	175,8
d(N <sub>9</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -H(N <sub>8</sub> )a)	174,0	167,1	-171,8	-169,7
d(N <sub>9</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -H(N <sub>8</sub> )b)	n.a.	18,7	-18,3	-7,6
d(H(N <sub>6</sub> )-N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>9</sub> )	-17,1	1,0	n.a.	-18,2
d(H(N <sub>6</sub> )-N <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> )	160,5	-176,5	n.a.	158,7

## 5.2.2.3 A merkaptometil oldallánc geometriája

17. táblázat A merkaptometil oldallánc geometriai jellemzői (Angström és fok)

Paraméter	töltés- mentes -1	töltés- mentes -1'	töltés- mentes -2	ikerionos
r(C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> )	1,495	1,495	1,495	1,491
r(C <sub>10</sub> -S <sub>11</sub> )	1,859	1,859	1,860	1,869
r(C <sub>10</sub> -H(C <sub>10</sub> )a)	1,092	1,092	1,093	1,094
r(C <sub>10</sub> -H(C <sub>10</sub> )b)	1,091	1,091	1,091	1,092
r(S <sub>11</sub> -H(S <sub>11</sub> ))	1,346	1,346	1,346	n.a.
-----				
a(C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> )	125,4	125,3	125,2	130,2
a(N <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> )	119,1	119,2	119,4	114,1
a(C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> -S <sub>11</sub> )	109,9	110,1	110,3	104,3
a(C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> -H(C <sub>10</sub> )a)	109,6	109,9	110,2	111,3
a(C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> -H(C <sub>10</sub> )b)	110,4	110,2	110,1	112,0
a(S <sub>11</sub> -C <sub>10</sub> -H(C <sub>10</sub> )a)	108,2	108,2	108,0	109,8
a(S <sub>11</sub> -C <sub>10</sub> -H(C <sub>10</sub> )b)	108,7	108,8	108,6	110,0
a(H(C <sub>10</sub> )a-C <sub>10</sub> -H(C <sub>10</sub> )b)	109,9	109,7	109,6	109,4
a(C <sub>10</sub> -S <sub>11</sub> -H(S <sub>11</sub> ))	96,1	95,9	96,0	n.a.
-----				
d(C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> -S <sub>11</sub> )	-100,4	-108,9	-110,4	58,1
d(C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> -H(C <sub>10</sub> )a)	140,8	132,0	130,5	-13,6
d(C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> -H(C <sub>10</sub> )b)	19,6	11,1	9,5	-136,4
d(N <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> -S <sub>11</sub> )	79,4	71,7	70,2	-105,2
d(N <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> -H(C <sub>10</sub> )a)	-39,4	-47,3	-48,9	176,9
d(N <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> -H(C <sub>10</sub> )b)	-160,6	-168,3	-169,9	-60,3
d(C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> -S <sub>11</sub> -H(S <sub>11</sub> ))	-172,2	-177,1	-179,3	n.a.
d(H(C <sub>10</sub> )a-C <sub>10</sub> -S <sub>11</sub> -H(S <sub>11</sub> ))	-52,5	-57,0	-58,8	n.a.
d(H(C <sub>10</sub> )b-C <sub>10</sub> -S <sub>11</sub> -H(S <sub>11</sub> ))	66,8	62,1	60,0	n.a.

## 5.2.2.4 Intramolekuláris hidrogénhidak

Az intramolekuláris hidrogén-hidakat a 18. táblázat mutatja.

18. táblázat Intramolekuláris hidrogén-hidak (Angström)

Távolság	töltésmentes -1	töltésmentes -1'	töltésmentes -2	ikerionos
r(S <sub>11</sub> -H(N <sub>8</sub> )a)	4,450	4,209	4,138	1,959
r(N <sub>5</sub> -H(N <sub>8</sub> )a)	2,183	2,001	1,943	2,232



## 5.2.3. Töltéseloszlás

A különböző töltésszámítási módszerekkel, két különböző számítási szinten kapott részleges töltéseket mutatják a 19-22. táblázatok, színekkel kiemelve a pozitív (piros/narancs) és a negatív (kék/zöld) tekinthető értékeket.

**19. táblázat** Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin izomereinek B3LYP/6-31++G(2d,p) szinten, különböző módszerekkel számított töltéseloszlása (I.)

atom	töltésmentes -1				töltésmentes -1'			
	Mulliken	NPA	MKS	CHelpG	Mulliken	NPA	MKS	CHelpG
C <sub>1</sub>	0,37	0,25	0,62	0,57	0,33	0,26	0,35	0,42
S <sub>2</sub>	-0,29	0,40	-0,09	-0,09	-0,26	0,41	-0,05	-0,06
C <sub>3</sub>	0,03	-0,47	-0,28	-0,28	0,03	-0,47	-0,27	-0,28
C <sub>4</sub>	0,17	0,11	0,27	0,30	0,17	0,11	0,17	0,26
N <sub>5</sub>	-0,17	-0,52	-0,47	-0,49	-0,15	-0,56	-0,23	-0,36
H(C <sub>3</sub> )	0,17	0,27	0,22	0,20	0,17	0,27	0,22	0,20
C <sub>10</sub>	-0,76	-0,57	-0,29	-0,01	-0,78	-0,57	-0,28	-0,05
H(C <sub>10</sub> )a	0,21	0,27	0,16	0,06	0,21	0,26	0,14	0,06
H(C <sub>10</sub> )b	0,19	0,25	0,11	0,01	0,20	0,25	0,13	0,04
S <sub>11</sub>	-0,17	-0,04	-0,24	-0,30	-0,16	-0,04	-0,26	-0,31
H(S <sub>11</sub> )	0,10	0,13	0,17	0,17	0,10	0,13	0,18	0,18
N <sub>6</sub>	-0,29	-0,67	-0,91	-0,79	-0,21	-0,64	-0,57	-0,55
H(N <sub>6</sub> )	0,30	0,44	0,45	0,41	0,30	0,46	0,39	0,36
C <sub>7</sub>	0,19	0,57	1,01	0,98	0,17	0,59	0,85	0,86
N <sub>8</sub>	-0,45	-0,74	-0,94	-0,90	-0,52	-0,88	-0,88	-0,84
H(N <sub>8</sub> )a	0,30	0,40	0,40	0,37	0,32	0,45	0,29	0,30
H(N <sub>8</sub> )b	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,10	0,42	0,39	0,36
N <sub>9</sub>	-0,50	-0,89	-0,92	-0,91	-0,48	-0,80	-0,96	-0,96
H(N <sub>9</sub> )a	0,27	0,40	0,34	0,32	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
H(N <sub>9</sub> )b	0,33	0,43	0,39	0,38	0,25	0,37	0,38	0,37

20. táblázat Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin izomereinek B3LYP/6-31++G(2d,p) szinten, különböző módszerekkel számított töltéeloszlása (II.)

atom	töltésmentes -2				ikerionos			
	Mulliken	NPA	MKS	CHelpG	Mulliken	NPA	MKS	CHelpG
C <sub>1</sub>	0,26	0,23	0,52	0,56	0,22	0,16	0,25	0,46
S <sub>2</sub>	-0,23	0,44	-0,04	-0,07	-0,18	0,40	-0,01	-0,07
C <sub>3</sub>	0,06	-0,48	-0,30	-0,30	0,07	-0,46	-0,34	-0,24
C <sub>4</sub>	0,14	0,10	0,15	0,24	0,00	0,13	0,29	0,19
N <sub>5</sub>	-0,17	-0,58	-0,32	-0,42	-0,05	-0,46	-0,39	-0,50
H(C <sub>3</sub> )	0,16	0,26	0,21	0,19	0,17	0,27	0,23	0,18
C <sub>10</sub>	-0,81	-0,57	-0,17	0,02	-0,62	-0,58	-0,27	0,19
H(C <sub>10</sub> )a	0,20	0,26	0,11	0,03	0,16	0,24	0,15	0,01
H(C <sub>10</sub> )b	0,19	0,25	0,10	0,02	0,18	0,25	0,13	-0,01
S <sub>11</sub>	-0,16	-0,05	-0,27	-0,31	-0,54	-0,47	-0,62	-0,71
H(S <sub>11</sub> )	0,10	0,12	0,16	0,16	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
N <sub>6</sub>	-0,22	-0,63	-0,73	-0,73	-0,24	-0,64	-0,41	-0,58
H(N <sub>6</sub> )	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,32	0,44	0,36	0,37
C <sub>7</sub>	0,25	0,63	0,88	0,90	0,25	0,67	0,53	0,78
N <sub>8</sub>	-0,50	-0,86	-0,83	-0,84	-0,33	-0,79	-0,53	-0,75
H(N <sub>8</sub> )a	0,34	0,46	0,28	0,30	0,18	0,40	0,29	0,41
H(N <sub>8</sub> )b	0,29	0,42	0,40	0,39	0,31	0,42	0,35	0,37
N <sub>9</sub>	-0,49	-0,86	-0,93	-0,90	-0,49	-0,85	-0,75	-0,80
H(N <sub>9</sub> )a	0,31	0,43	0,40	0,37	0,29	0,43	0,34	0,34
H(N <sub>9</sub> )b	0,29	0,41	0,38	0,37	0,31	0,43	0,37	0,37

21. táblázat Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin izomereinek MP2/6-311++G(2df,2pd) szinten, különböző módszerekkel számított töltéeloszlása (I.)

atom	töltésmentes -1				töltésmentes -1'			
	Mulliken	NPA	MKS	CHelpG	Mulliken	NPA	MKS	CHelpG
C <sub>1</sub>	0,75	0,26	0,58	0,53	0,71	0,26	0,31	0,38
S <sub>2</sub>	-0,52	0,38	-0,06	-0,07	-0,46	0,39	-0,02	-0,04
C <sub>3</sub>	0,35	-0,39	-0,30	-0,27	0,44	-0,40	-0,28	-0,28
C <sub>4</sub>	-0,24	0,10	0,28	0,29	-0,48	0,10	0,17	0,25
N <sub>5</sub>	-0,23	-0,52	-0,46	-0,48	-0,19	-0,56	-0,21	-0,34
H(C <sub>3</sub> )	0,14	0,23	0,23	0,20	0,13	0,23	0,23	0,20
C <sub>10</sub>	-0,17	-0,49	-0,32	-0,04	-0,11	-0,49	-0,31	-0,08
H(C <sub>10</sub> )a	0,03	0,22	0,16	0,07	0,03	0,22	0,15	0,07
H(C <sub>10</sub> )b	0,02	0,21	0,12	0,02	0,03	0,21	0,14	0,05
S <sub>11</sub>	-0,34	-0,02	-0,22	-0,28	-0,32	-0,02	-0,25	-0,29
H(S <sub>11</sub> )	0,07	0,11	0,17	0,17	0,07	0,11	0,17	0,17
N <sub>6</sub>	-0,21	-0,67	-0,92	-0,80	-0,19	-0,65	-0,55	-0,54
H(N <sub>6</sub> )	0,13	0,40	0,45	0,41	0,14	0,42	0,38	0,35
C <sub>7</sub>	0,39	0,60	1,01	0,97	0,40	0,62	0,81	0,83
N <sub>8</sub>	-0,44	-0,71	-0,92	-0,89	-0,25	-0,84	-0,87	-0,84
H(N <sub>8</sub> )a	0,19	0,37	0,40	0,38	0,20	0,42	0,30	0,30
H(N <sub>8</sub> )b	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,15	0,38	0,38	0,36
N <sub>9</sub>	-0,18	-0,84	-0,93	-0,91	-0,42	-0,76	-0,92	-0,93
H(N <sub>9</sub> )a	0,11	0,37	0,34	0,32	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
H(N <sub>9</sub> )b	0,16	0,39	0,39	0,38	0,12	0,33	0,38	0,37

22. táblázat Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin izomereinek MP2/6-311++G(2df,2pd) szinten, különböző módszerekkel számított töltéeloszlása (II.)

atom	töltésmentes -2				ikerionos			
	Mulliken	NPA	MKS	CHelpG	Mulliken	NPA	MKS	CHelpG
C <sub>1</sub>	0,55	0,23	0,49	0,52	0,51	0,18	0,24	0,44
S <sub>2</sub>	-0,43	0,42	-0,01	-0,04	-0,37	0,39	0,02	-0,05
C <sub>3</sub>	0,43	-0,40	-0,32	-0,30	0,28	-0,39	-0,34	-0,23
C <sub>4</sub>	-0,44	0,09	0,16	0,24	-0,33	0,12	0,27	0,17
N <sub>5</sub>	-0,17	-0,56	-0,31	-0,41	-0,15	-0,46	-0,38	-0,48
H(C <sub>3</sub> )	0,12	0,23	0,22	0,19	0,12	0,23	0,24	0,18
C <sub>10</sub>	-0,12	-0,48	-0,21	-0,01	0,03	-0,50	-0,28	0,18
H(C <sub>10</sub> )a	0,02	0,21	0,11	0,04	0,01	0,20	0,14	-0,01
H(C <sub>10</sub> )b	0,02	0,21	0,11	0,03	-0,01	0,20	0,16	0,01
S <sub>11</sub>	-0,31	-0,02	-0,25	-0,29	-0,70	-0,47	-0,64	-0,72
H(S <sub>11</sub> )	0,06	0,11	0,16	0,16	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
N <sub>6</sub>	-0,42	-0,65	-0,72	-0,72	-0,09	-0,63	-0,42	-0,58
H(N <sub>6</sub> )	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,15	0,41	0,37	0,37
C <sub>7</sub>	0,49	0,65	0,86	0,89	0,36	0,70	0,51	0,76
N <sub>8</sub>	-0,27	-0,81	-0,84	-0,85	-0,13	-0,75	-0,50	-0,71
H(N <sub>8</sub> )a	0,22	0,44	0,29	0,31	0,11	0,40	0,28	0,39
H(N <sub>8</sub> )b	0,15	0,38	0,40	0,39	0,14	0,39	0,35	0,37
N <sub>9</sub>	-0,19	-0,81	-0,92	-0,90	-0,20	-0,80	-0,75	-0,80
H(N <sub>9</sub> )a	0,15	0,40	0,40	0,37	0,14	0,40	0,35	0,35
H(N <sub>9</sub> )b	0,13	0,38	0,38	0,37	0,14	0,40	0,37	0,37

## 6 Megbeszélés

### 6.1 A Michael addíció regio szelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában

#### 6.1.1 A metil-maleamát konformáció és töltéseloszlás analízise

##### 6.1.1.1 Geometriák és relatív energiák

A legstabilabbnak bizonyult **m1** esetében:  $\Phi_{\text{amid}} \approx 0^\circ$  és  $\Phi_{\text{észter}} \approx 180^\circ$ , az **m2** elnevezésű szerkezetben pedig kb.  $10^\circ$  az eltérés metanolban a  $0^\circ$ -tól, mindkét torziós szög vonatkozásában (18. ábra). Ezek a szerkezetek (2-4. táblázatok) a stabilitásukat jelentős mértékben a közel planáris alapváznak és egy-egy intramolekuláris N-H $\cdots$ O hidrogén-hídnak köszönhetik. Gázfázisban **m2** is majdnem teljesen planáris, ennek ellenére **m1** ebben az esetben is kb. 5 kcal/mól-lal alacsonyabb belső energiájú ( $E_{\text{int}}$ ) (metanolban a különbség 3,4 kcal/mól). Ez egyben az észtercsoport konformációjának szempontjából, kvalitatíve összhangban van a metil-akrilát irodalomban leírt konformációs preferenciájával is [71,72]. A magyarázata az lehet, hogy az N-H $\cdots$ O=C hidrogén-híd rövidebb, mint az amid N-H és az észter  $sp^3$  oxigén közti, ami erősebb kölcsönhatást feltételez. Ennek alapján a jelentős energiakülönbség oka vélhetően a karbonil oxigénnek az  $sp^3$  oxigénhez viszonyított erősebb hidrogén-híd akceptor karaktere.

Tény, hogy a relatív  $G_{\text{tot}}$  értékek alapján is, az **m1** alapvetően domináns gázfázisban is és metanolban is. Az  $n-\pi^*$  kölcsönhatásokkal stabilizált esetekben, két konformert sikerült megtalálni metanolban (**m3** és **m4**, 19. ábra), azonban gázfázisban csak az **m4** szerkezetet találtuk meg (2-4. táblázatok). Feltételezhető, hogy az egyik amid hidrogénnek és az észtercsoport  $sp^2$  oxigénjének térbeli közelsége miatt **m3** destabilizálódik, és átalakul **m1**-é. Az **m4** konformer relatív teljes szabadentalpiája (3,6-4,3 kcal/mól) gázfázisban igen magas így gyakorlatilag nem életképes, a metanol azonban, jelentősen stabilizálja mind **m3**-at, mind **m4**-et, így a relatív  $G_{\text{tot}}$  kb 1-2 kcal/mól. Ezek az értékek lehetővé teszik, hogy az említett konformerek kb. 3-18% -ban jelen legyenek az egyensúlyi elegyben.

##### 6.1.1.2 A molekulapályák elemzése

Az 5. táblázat adatai alapján látható, hogy HOMO-2 pálya az **m3** esetében, és a HOMO pálya **m4** esetében, döntően az  $sp^2$  oxigén  $p_x$  ill.  $p_y$  pályájából épül fel. Ezen orbitálok háromdimenziós ábráján az is egyértelműen látszik (20. ábra), hogy nagyrészt az egyik  $sp^2$  oxigén egyik nemkötő elektronpárjához tartoznak, és megfigyelhető az is, hogy a

térbeli orientációjuk alkalmas az  $n-\pi^*$  kölcsönhatások kialakításához. A nekik megfelelő nemkötő elektronpárok szimmetriatengelye az oxigénatomot és a másik csoport karbonil szénatomját összekötő egyenesen helyezkedik el. A 6-31+G(d) bázisfüggvény-készlettel és a 6-311++G(2df,2pd) bázisfüggvény készlettel kapott eredmények ugyanazokat a tendenciákat mutatják.

### 6.1.1.3 Töltéseloszlás-analízis

A 6. táblázat adataiból egyértelműen látszik, hogy a  $C_b$  szénatom parciális töltése kevésbé negatív a  $C_a$  szénatoméhoz viszonyítva, mindegyik módszer szerint, az **m1-m3** konformerek esetében. Csak az NPA módszer esetében van eltérés, **m4**-ben. Még ha korrekt is az NPA számítás eredménye ez a konformer minor komponens az egyensúlyi elegyben. Az eredmények alapján mondhatjuk, hogy ezek a viszonylag egyszerű számítások is adnak némi adalékot a regioszelektivitás értelmezéséhez. Mivel ezek a töltéseloszlásbeli különbségek fennállnak gázfázisban és metanolban egyaránt, a  $C_a$  atomhoz viszonyítva kevésbé negatív  $C_b$  a szerkezetek belső sajátosságának tekinthető, nem pedig a solvatáció eredményeként kialakuló tendenciának. Az említetteken felül, a jelentősebb negatív töltés az  $O_{sp^2,ész}$  oxigénen az  $O_{sp^3}$  oxigénhez képest, alátámasztja azt a feltételezést, hogy az észter  $sp^2$  oxigénen nagyobb az elektronsűrűség, mint az  $sp^3$  oxigénen, ami jobb hidrogén-híd akceptor készséget eredményez, ezért az **m1**-ben lévő hidrogén-híd stabilabb, mint az **m2**-ben lévő.

### 6.1.2 Az 1,4- addíciók végtermékeinek konformerei és ezek relatív energiái

Alapvetően annak a vizsgálata fontos, hogy milyen szerkezeti sajátosságok vezethetnek az energiakülönbségekhez. A konformerek a torziós szögek és a belső hidrogén-hidak alapján (8. táblázat) hasonlíthatók össze:

- A hasonló  $\Phi(C_{CO,ész}-C-C-C_{CO,am})$  torziós szögű, de eltérő típusú H-hidakat tartalmazó konformerek, azonos termék típuson (izoaszparagin(**i**) ill. aszparagin(**a**)) belül.
- Szintén azonos termék típuson belül, eltérő torziós szögű, de hasonló típusú H-hidakat tartalmazó konformerek.

6.1.2.1 Az izoaszparagin termék konformereinek összehasonlítása a.) pont szerint

Az izoaszparagin termék esetében az **i1-i4** és az **i6** konformerekben két intramolekuláris hidrogén-híd van, az **i5**-ben és **i7**-ben csak egy. A legalacsonyabb  $G_{\text{tot}}$  értékű konformer (9. táblázat) az **i1**. Ehhez hasonlóan *gauche* konformációjú az **i4** és az **i7**, az utóbbiban azonban csak egy hidrogén-híd van. Abban különböznek **i1** és **i4**, hogy a II. számú H-hídban az **i1** esetében az észter  $sp^2$ , míg az **i4** esetében az észter  $sp^3$  oxigénje az akceptor, mivel az észtercsoport térállása a  $C_{\text{CO,észter}}-C_a$  tengely vonatkozásában a kettőben egymásnak közelítőleg tükörképe. Az **i1/i4** esetében az a tény, hogy H-híd II. esetében **i1**-nél  $sp^2$ , **i4**-nél  $sp^3$  oxigén az akceptor, eldönti a relatív energiaviszonyokat, mintegy 1,78 kcal/mól  $G_{\text{tot}}$  különbséget eredményezve. Egymáshoz hasonló szerkezetű konformerek még a *transz* konformációjú **i2** és **i3**, ahol az észtercsoport térállása egymáshoz képest szintén tükörképet mutat a  $C_{\text{CO,észter}}-C_a$  tengelyen. Az **i2**-ben az észter  $Osp^2$  az akceptor, az **i3**-ban az észter  $Osp^3$ , itt ez az eltérés  $\sim 1$  kcal/mól  $G_{\text{tot}}$  különbséghez vezet. Ez egészében véve összhangban van azzal, ami az előző konformer-párnál tapasztalható, és nagyon hasonló ahhoz a tendenciához, amit az 6.1.1.1 pontban megállapítottam a kiindulási vegyület konformereire is.

6.1.2.2 Az izoaszparagin termék konformereinek összehasonlítása b.) pont szerint

Ebben a vonatkozásban **i1** és **i2**, valamint **i3** és **i4** vehetők párba. A H-hidak típusa (donor/akceptor) ezekben azonos, a hosszban az **i1** és **i2** amin-H és észter  $Osp^2$  közti távolságban nagy eltérés észlelhető, 0,19Å, az **i1**-ben kisebb a távolság, ami vélhetően befolyásolja a  $G_{\text{tot}}$  értékét, de nyilvánvalóan nem az egyetlen tényező, amit bizonyít az, hogy **i3** és **i4** közt nagyon hasonló a  $G_{\text{tot}}$ -beli különbség (0,33 kcal/mól), annak ellenére, hogy az amin-H...észter  $Osp^3$  hidrogén-hidak hosszában mindössze 0,05Å különbség van, valamint **i5** és **i7** összehasonlítása is, ahol az egyetlen hidrogén-híd hosszában 0,03Å a különbség, a  $G_{\text{tot}}$ -ban viszont  $\sim 0,7$  kcal/mól. Ezek a  $G_{\text{tot}}$  különbségek azonban kisebbek az 6.1.2.1. pontbeli, a hidrogén-hidak különbözőségeiből adódó eltérésekhez képest.

6.1.2.3 Az aszparagin termék konformereinek összehasonlítása a.) pont szerint

Ha a legalacsonyabb energiájú konformert nézzük (**a1**), és a torziós szögek alapján hozzá vehető magasabb energiájú párját (**a5**), az eltérés a kettő közt  $G_{\text{tot}}$  vonatkozásában 0,94 kcal/mól. A két konformer az észtercsoport térállásában

különbözik: **a1** esetében az észtercsoportban az  $sp^2$  oxigénnel, **a5** esetén az  $sp^3$  oxigénnel létesít az aminocsoport egyik protonja intramolekuláris H-hidat. Ugyanaz a tendencia – az  $sp^2$  oxigén akceptorú H-híd kedvező hatása – jelentkezik, mint az izoaszparagin konformerpárokánál. Az **a2** és a **a6** összehasonlításában  $G_{tot}$  eltérése 0,83 kcal/mól. Azon kívül, hogy mindkét konformerben az aminocsoport egyik hidrogénje H-hidat képez az amid  $sp^2$  oxigénnel, a **a6**-ban a másik aminocsoport-hidrogén az észter  $sp^3$ -oxigénjével, a **a2**-ben pedig az  $sp^2$ -vel képez H-hidat. A két konformer közt itt is az észtercsoport térállásában van különbség. Azt mondhatjuk, hogy a különbség oka a korábbiakkal megegyező ( $sp^2$  kedvezőbb akceptor, mint  $sp^3$ ). (Ami némiképp szokatlanak tűnik, az a hozzájuk hasonló **a7** konformer  $G_{tot}$  értéke, amit a benne lévő hidrogén-hidak miatt nem várnánk ilyen magasnak, hiszen az amin nitrogén, jelentős bázicitása révén jó hidrogén-híd akceptor, valamint ez a konformer is tartalmaz egy  $H\cdots O_{sp^2}$  hidrogén-hidat.) A harmadik konformerpár: **a3** és **a4**, ezekben nincsenek olyan  $N\cdots H$  ill.  $O\cdots H$  távolságok, amelyek H-hídként értelmezhetőek, a kötéshosszakban és kötésszögekben sincs kiemelhető eltérés, valamint  $G_{tot}$  esetében is elenyésző a különbség, mintegy 0,1 kcal/mól.

#### 6.1.2.4 Az aszparagin termék konformereinek összehasonlítása b.) pont szerint

Itt csak egy összehasonlítást lehet tenni, mert az izoaszparaginokkal szemben itt csak **a5** és **a8** vonatkozásában található olyan eset, ahol ugyanolyan típusú H-hidak vannak, de más a fő torziós szög, a  $G_{tot}$  különbsége ezeknél 1,67 kcal/mól az **a5** javára.

#### 6.1.3 Az átmeneti állapotok és az enol-amin köztitermékek geometriái és energiái

Az átmeneti állapotokban a  $C_a$  ill.  $C_b$  szénatomhoz köt be az ammónia nitrogénje, és egyik hidrogénje a távolabbi ( $C_b$  ill.  $C_a$ ) szénatom felé közelít, egy  $C\cdots N\cdots H\cdots C$ , négytagú, ciklikus szerkezetet hozva létre (11. táblázat és 22. ábra). Az  $N_{NH_3}$ -H kötés megnyúlik 1,27 ill. 1,29Å-re. A  $C_a$ - $C_b$  kötés hossza 1,348Å-ről (a metil-maleamát szerkezetében lévő értékről) 1,54 ill. 1,53Å-re növekszik, ami a C—C egyszeres kötésre jellemző érték. Az  $N_{NH_3}$ -C távolságok 0,05-0,09Å-el hosszabbak, mint az addíciós termékekben. Az átalakulásnak megfeleltethető imaginárius rezgés fő komponense (11. táblázat) a hidrogénnek a nitrogén és a távolabbi szén közti „liftezése”. A szerkezetek arra utalnak, hogy a metanol közreműködése nélküli, 2,3- vicinális bimolekulás mechanizmus reális lehetőségnek tekinthető. Mivel az izomer



aszparagin ill. izoaszparagin termékekhez vezető átmeneti állapotok azonos reaktánsokból (metanolban oldott ammóniából és metil-maleamátból), analóg reakcióutakon keletkeznek, a preferencia jellemezhető a relatív energiájukkal (10. táblázat). Ezek a relatív értékek fontos információt szolgáltatnak arra, hogy a két, párhuzamos reakció végbemenetele milyen valószínűségű. Az átmeneti állapotok közti energiakülönbség alapján több mint 99%-ban az izoaszparagin termék várható.

Egy olyan modellt is vizsgáltunk, amely egy metanol molekulát is tartalmaz, erre azonban nem találtuk meg az átmeneti állapotokat.

Az enol-aminok lokális energiaminimumoknak felelnek meg, a relatív  $G_{\text{tot}}$  tekintetében a köztük lévő energiakülönbség pedig elenyésző mértékű, tehát érdemi szelektivitás nem állapítható meg ez alapján.

## 6.2 Az *N*-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása

### 6.2.1 Relatív energiák és szerkezetek

A relatív energiák szempontjából (12. táblázat) a töltésmentes-2 forma a legkedvezőbb, az ikerionos forma pedig a legkevésbé stabil. A részecske metastabil mivoltát a nagy energiája mellett az is igazolja, hogy egy  $1795 \text{ cm}^{-1}$  hullámszámú, *nem imaginárius* molekularezgés is megfeleltethető a protonvándorlásnak.

A *tiazol gyűrű* a várakozásoknak megfelelően, stabil aromás természete miatt nem mutat geometriai variabilitást (13. táblázat és 24. ábra).

A *guanidin szerkezeti egység* (14-16. táblázatok) esetében egyértelműen látszanak a C-N kötőhosszakban a töltésmentes tautomer formák közti különbségek, a kettős kötéshez közelebb álló C-N kötések hossza az  $1,26\text{-}1,31 \text{ \AA}$  közt, míg az egyszeres kötésnek tekinthetőek hossza  $1,35\text{-}1,41 \text{ \AA}$  közt változik. Az N-H kötéseknel az ikerionos forma esetében, a kiemelkedően nagy kötőhosszból egyértelműen látszik  $H(N_8)a$  protonjának disszociációs tendenciája. A kötőszögeknel (25. ábra, 15. táblázat) a csoport vázatomjai és a tiazol gyűrű  $C_1$  atomja által definiált szögek az ikerionos forma esetében szignifikánsan mások mint a többi izomernél, ami abból adódik, hogy a merkaptometil csoport elektrosztatikus vonzása révén maga felé húzza a guanidino csoportot. A torziós szögeknel ugyanez tapasztalható, a töltésmentes formákban a tiazolgyűrű és a guanidino csoport közel ko-planárisak:  $(N_5\text{-}C_1\text{-}N_6\text{-}C_7) = 4,7^\circ, 5,3^\circ$  és  $0,9^\circ$ , azonban ez nem áll fenn az ikerionos forma esetében, ott a diéderes szög  $43,8^\circ$

ami a guanidino csoport és a tiazol gyűrű ko-planaritásának megszűnését eredményezi, ez pedig igen jelentősen hozzájárul az ikerionos forma stabilitásának csökkenéséhez (az energiájának a növekedéséhez).

A *merkaptometil szerkezeti egység* mindhárom töltésmentes részecskében a tiazolgyűrű síkjára merőleges helyzetet veszi fel (transz), ami sztérikusan a legkedvezőbb, a gyűrű és a C-S kötés által definiált diéderes szögek:  $79,4^\circ$ ,  $71,7^\circ$  és  $70,2^\circ$  ( $N_5-C_4-C_{10}-S_{11}$ ), ezzel szemben az ikerionban a tiolát anion és a guanidínium kation közti Coulomb-vonzás miatt ez a szög  $58^\circ$  (gauche). A tiazol gyűrűhöz is kapcsolódó kötésszögek módosulása is (a 17. táblázatban pirossal jelölve) az elektrosztatikus vonzásra vezethető vissza. A merkaptó-etil oldalláncban a kötéshosszak közül a  $C_{10}-S_{11}$  kötéshossz növekszik meg némileg az ikerionban.

A merkaptometil oldallánc kedvezőtlen konformációja, és a guanidin rész ko-planaritásának megszűnése egyaránt jelentős tényezőnek tekinthetők az ikerionos forma magas energiájában, és az ebből következő protonvándorlásban. Fontos szerkezeti információ az is, hogy az  $N_5$  és  $H(N_8)$  hidrogének közt mindegyik izomernél fennáll egy gyenge hidrogén-híd, az ikerionos formában az  $S_{11}$  és  $H(N_8)$  közt is van egy hidrogén-híd, ami része a proton átlépésének az  $S_{11}$  felé, és végső soron ezen forma megszűnését eredményezi.

### 6.2.2. Töltéseloszlás

Az adatokból (19-22. táblázatok) elsőként szembetűnő tény, hogy a különböző módszerek a guanidino csoport töltéseloszlását meglehetősen hasonlóan hozzák ki az egyes izomereken belül. A tiazol gyűrű atomjai esetében a kénatom részleges töltésére igen változó eredményt szolgáltatnak, a populáció-analízis alapú módszerek egymással gyökeresen ellentétesen, erős negatív (Mulliken) ill. pozitív (NPA) polározottságot tulajdonítanak neki, míg az elektrosztatikus potenciál alapúak közel apolárosnak hozzák ki. A  $C_3$  és  $C_4$  esetében a Mulliken populáció-analízis a többi módszerhez képest fordított irányú polározottságot mutat, amely tendencia a számítás szintjének növelésével erősödik. A  $C_1$ ,  $N_5$  és  $H(C_3)$  atomok töltéseit illetően az egyes módszerek eredményei egybevágóak. A merkaptó-metil oldallánc töltéseire a polározottság kvalitatíve hasonló, legfeljebb a mértékében van eltérés (kivételt képez a  $C_{10}$  szénatom MP2/6-311++G(2df,2pd) szinten, CHelpG módszerrel kapott töltése).

## 7 Következtetések

### 7.1 A Michael addíció regio szelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában

A metil-maleamát konformáció-analízist követő szerkezet-optimalizálásai során kettő, alacsony energiájú, sík geometriájú konformert találtunk, amelyeket intramolekuláris hidrogén-hidak stabilizálnak, és egyéb megfontolások alapján kettő (vákumban egy), nem síkalkatú, lokális energiáminimumban lévő szerkezetet, amelyeket  $n-\pi^*$  kölcsönhatások stabilizálnak. Ez utóbbiakra a kölcsönhatások meglétét a molekulapályák koeficienseinek és térbeli alakjuknak a vizsgálata alapján igazoltuk. A részleges töltéseket három különböző módszerrel kiszámolva, egyértelműen az várható, hogy a C=C kettőskötésben résztvevő szénatomok közül, nukleofil támadások szempontjából az amidcsoporthoz közelebb lévő – az észtercsoport által aktivált – szénatom a kedvezményezett (izoaszparagin termék). Az ammónia Michael típusú addíciójára, a reakciótermékek és az átmeneti állapotok számított szabadentalpia-különbségei alapján, mind termodinamikai, mind kinetikai kontroll esetén szintén az izoaszparagin termék képződése a kedvezőbb. Az izoaszparagin és aszparagin termékek konformereinek Boltzmann-eloszlása alapján számított előfordulási aránya 66:34, ha fennáll a termodinamikai egyensúlyi helyzet. Az átmeneti állapotok közti, mind a DFT mind az MP2 számításokkal kapott szabadentalpia-különbségek alapján, kinetikai kontroll esetében is dominánsan az izoaszparagin terméknek kell képződnie (több, mint 99%-ban). A kapott eredmények összhangban vannak a kísérletekkel. Nem találtunk átmeneti állapotokat a metanol-beékelődéses, trimolekuláris mechanizmusú addícióra. Sikerült megtalálnunk kettő, nagy energiájú enol-amin köztiterméket, amelyekből protikus oldószerekben tautomer átalakulással könnyen képződik az oxo-forma, de ezek közt nincsen szignifikáns energiakülönbség.

## 7.2 Az *N*-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása

Az *N*-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin különböző protonáltsági izomereinek geometriájára és töltéseloszlásukra végzett *ab initio/DFT* számításaink alapján, az irodalmi forrásokkal egybevetően, a legstabilabb részecskének az tekinthető, amelyben a tiazol gyűrűhöz kapcsolódó guanidin-nitrogén és a guanidin központi szénatomja közt kettős kötés van, így a két végálló nitrogén  $-NH_2$  formában van jelen. Ezen kívül mindegyik részecskében megtalálható az irodalomban leírt, a guanidino csoport és a tiazol nitrogén közti intramolekuláris hidrogén-híd, amelynek a töltésmentes formákban a jelenléte egyértelműen domináns. Az ikerionos formában a kationos guanidin résznek a merkaptometil oldallánc anionos, deprotonált formájának elektrosztatikus vonzásából eredő deformálódása miatt a hidrogén-híd némileg lazább, de nem bomlik fel teljesen. Ez utóbbi protonáltsági forma a fent leírtak alapján messzemenően a legkevésbé életképes, és a famotidinben ilyen forma a tiolcsoport éteresítése miatt nem fordulhat elő. A hidrogén-híd megléte jelzi, hogy a tiazol nitrogén protonálódása nem preferált. A töltések eloszlására a tiazol gyűrűre némileg eltérő eredményt szolgáltatnak a különböző számítási szintek és módszerek, de ez a hidrogén-hídban részt vevő  $N_5$  nitrogént nem érinti szignifikánsan, a guanidin oldalláncra vonatkozóan pedig egybevető eredményeket hoznak ki az egyes részecskéken belül.

## 8 Összefoglalás

Az egyik kitűzött feladat a metil-maleamát nitrogén nukleofilekkel (ammónia és primer aminok) lejátszódó konjugált (aza-Michael) addíciós reakcióiban tapasztalható regioselektivitás értelmezése volt, kvantumkémiai (DFT és MP2) számításokkal. A modellezés során figyelembe vettük az oldószerhatást is, implicit (kontinuum) PCM oldószer-modell révén. A kvantumkémiai számítások kiterjedtek a kiindulási vegyület, egyes átmeneti állapotok és a reakciótermékek szerkezetének és energiaviszonyaiknak feltérképezésére. A kapott eredmények alapján magyarázatot tudtunk adni a regioselektivitás molekulaszervezeti okaira. Az izoaszparagin termék képződésének preferenciája az aszparagin termékkel szemben, mind a metil-maleamát különböző konformereinek töltéseloszlása, mind a termékek teljes szabadentalpiái felhasználásával számítható Boltzmann-eloszlás alapján jól értelmezhető. A kétféle termékhez, a lehetséges reakciómechanizmusok egyikére sikerült megtalálni az átmeneti állapotokat, melyek szintén magyarázzák a kapott tendenciákat.

A másik feladat az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin különböző protonáltsági izomerei geometriájának modellezése volt, a relatív energiájuk, töltéseloszlásuk, ill. a lehetséges intramolekuláris hidrogén-hidak vizsgálata céljából. Eredményeink azt mutatják, - az irodalmi forrásokkal egyetértésben - hogy a legstabilabb forma az, amelyben a tiazol gyűrűhöz kapcsolódó guanidin-nitrogén és a guanidin központi szénatomja közt kettős kötés van, így a két végálló nitrogén  $-NH_2$  formában van jelen. Ezen kívül mindegyik részecskében megtalálható az irodalomban leírt, guanidino csoport és a tiazol nitrogén közti intramolekuláris hidrogén-híd, a töltésmentes formákban a jelenléte egyértelműen domináns, az ikerionos formában a kationos guanidin részre a merkapto-metil oldallánc anionos, deprotonált formájának elektrosztatikus vonzásából eredő deformálódás miatt némileg lazább, de nem bomlik fel teljesen. A hidrogén-híd jelenléte alapján értelmezhető, miért nem a tiazol gyűrűn protonálódik a famotidin.

## 9 Summary

Our first task was the interpretation of the regioselectivity in the aza-Michael additions of the ammonia and primary amines to methyl maleamate, by means of quantumchemical calculations (DFT and MP2). The solvent effects were incorporated into the model via the PCM method. The structures, charges and energetics for the conformers of reactant methyl maleamate were calculated, as well the structures and energies for reaction product conformers and for some transition states. The molecular reasons of regioselectivity were revealed by the results obtained. The preference of the formation of isoasparagine in contrast to asparagine can be interpreted well, both upon the charge distributions in the different conformers of methyl maleamate, as well by the energetics of the products, by the calculation of the Boltzmann distribution based upon the total free energies. The transition states for the two reaction products are also convincing in that question.

The second task was the modeling of the different protonation forms of the N-(4-mercaptomethyl-thiazolyl)-guanidine, calculating their relative energies, charge distributions, focusing on the possibility of intramolecular hydrogen bonds. Our results are in accordance with the ones found in the literature, showing that the most preferred form is that contains the guanidine moiety as  $\text{-N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ . In addition to these, all forms contain intramolecular hydrogen bond, the neutral ones have tighter ones, in the zwitterionic form it is more loose, due to the electrostatic interaction of the guanidinium (cationic) and the thiolate (anionic) moieties. The presence of the hydrogen bond gives good interpretation, why not the thiazole nitrogen is the protonation site of the guanythiazole part of the famotidine.

**10 Irodalomjegyzék**

- [1] Boros M, Kökösi J, Vámos J, Kövesdi I, Noszál B (2007) Methods for syntheses of N-methyl- DL -aspartic acid derivatives. *Amino Acids*, 33: 709–717.
- [2] Boros M, Kökösi J, Vámos J, Noszál B (2007) Complete resolution of the microscopic protonation equilibria of N-methyl-d-aspartic acid and related compounds. *J Pharmaceut Biomed*, 43: 1306-1314.
- [3] Dr. Szántay Csaba, Elméleti szerves kémia, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1975. : 106. ; 211-229. ; 317-322.
- [4] Antus S, Mátyus P, Szerves Kémia I-III. , Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2005. II/160-169. ; II/308-319. ; II/344-355.
- [5] Dr. Ruff Ferenc, Dr.Csizmadia G. Imre, Szerves reakciómechanizmusok vizsgálata, Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2000. : 364-376.
- [6] Fleming I, Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions. Reference Edition. Wiley, Chicester, UK, 2010.: 186-192.
- [7] Fukui K, Yonezawa T, Shingu H (1952). A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J Chem Phys*, 20(4): 722-726.
- [8] Rozeboom MD, Tegmo-Larsson, Houk KN (1981) Frontier molecular orbital theory of substituent effects on regioselectivities of nucleophilic additions and cycloadditions to benzoquinones and naphthoquinones. *J Org Chem*, 46(11): 2338–2345.
- [9] Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Illustrated Biochemistry. 2003, McGraw-Hill.: 130-135 ; 180-189.
- [10] Weiner B, Poelarends GJ, Janssen DB, Feringa BL (2008) Biocatalytic enantioselective synthesis of N-substituted aspartic acids by aspartate ammonia lyase. *Chem Eur J*, 14: 10094–10100.
- [11] Batthyany C, Schopfer FJ, Baker PRS, Durán R, Baker LMS, Huang Y, Cerveňansky C, Branchaud BP, Freeman BA (2006)Reversible Post-translational Modification of Proteins by Nitrated Fatty Acids in Vivo, *J Biol Chem*, 281: 20450-20463.
- [12] Blatnik M, Thorpe SR, Baynes, JW (2008) Succination of Proteins by Fumarate. *Ann NY Acad Sci*, 1126: 272–275.

- [13] Dahlin DC, Miwat GT, Lut AYH, Nelson SD (1984) N-acetyl-p-benzoquinone imine: A cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81: 1327-1331.
- [14] Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H (1991) Chemistry And Biochemistry Of 4-Hydroxynonenal, Malonaldehyde And Related Aldehydes. *Free Radical Bio Med*, 11: 81-128.
- [15] Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, Drake J (2002) Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol Aging*, 23: 655–664.
- [16] Potashman MH, Duggan ME (2009) Covalent Modifiers: An Orthogonal Approach to Drug Design, *J Med Chem*, 52( 5): 1231-1246.
- [17] Máthé J, Molekulaspektroszkópiai és kvantumkémiai számítások, Tankönyvkiadó, Budapest, 1982: 83-85.
- [18] Török F, Dr. Pulay P, Elméleti kémia I. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 1998.16-17. ; 58-68. ; 145-153.
- [19] Veszprémi T, Fehér M. A kvantumkémia alapjai és alkalmazása. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 2002. 42-54.; 76-91. ; 99-125. ; 162-169. ; 192-222. ; 229-233.
- [20] Foresman JB, Frisch A. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Gaussian Inc., Pittsburgh, USA, 1996. 39-41. ; 46-47. ; 61-72. ; 93-103. ; 237-238. ; 253-276.
- [21] Cramer CJ. Essentials of computational chemistry. Wiley, Chicester, UK, 2004. 5-62. ; 105-129. ; 136-158. ; 165-180. ; 211-223. ; 249-271. ; 305-321. ; 385-409.
- [22] Hehre WJ, Radom L, Schleyer PR, Pople JA. Ab Initio Molecular Orbital Theory. New York, Wiley, 1986.: 65-88.
- [23] Binkley JS, Pople JA, Hehre WJ (1980) Self-consistent molecular orbital methods. 21. Small split-valence basis sets for first-row elements. *J Am Chem Soc*, 102: 939-947
- [24] Gordon MS, Binkley JS, Pople JA, Pietro WJ, Hehre WJ (1983) Self-consistent molecular-orbital methods. 22. Small split-valence basis sets for second row elements *J Am Chem Soc*, 104: 2797-2803.
- [25] Ditchfield R, Hehre WJ, Pople JA (1971). Self-Consistent Molecular Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *J Chem Phys*, 54: 724–728.



- [26] Hehre WJ, Ditchfield R, Pople JA (1972) Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *J Chem Phys*, 56: 2257-2262.
- [27] Dill JD, Pople JA (1975) Self-consistent molecular orbital methods. XV. Extended Gaussian-type basis sets for lithium, beryllium, and boron *J Chem Phys*, 62: 2921-2923.
- [28] Hariharan PC, Pople JA (1973) The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theor Chim Acta*, 28: 213-222.
- [29] Francl MM, Pietro WJ, Warren J, Hehre WJ, Binkley JS, Gordon MS, DeFrees DJ, Pople JA (1982) Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization type basis set for second row elements. *J Chem Phys*, 77: 3654-3665.
- [30] Krishnan R, Binkley JS, Seeger R, Pople JA (1980) Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions *J Chem Phys*, 72: 650-654.
- [31] McLean AD, Chandler GS (1980) Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms,  $Z=11-18$ . *J Chem Phys*, 72: 5639-5648.
- [32] Michael J, Frisch MJ, John A, Pople JA, and J. Stephen Binkley JS (1984) Self consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. *J Chem Phys*, 80: 3265-3269.
- [33] Clark T, Chandrasekhar J, Spitznagel GW, Schleyer PR, (1983) Efficient diffuse function-augmented basis sets for Anion Calculations. III. The 3-21+G set for first-row elements, Li-F. *J Comput Chem*, 4: 294-301.
- [34] Roothan CCJ (1951) New Developments in Molecular Orbital Theory. *Rev Mod Phys*, 23: 69-89.
- [35] Dapprich S, Komaromi I, Byun KS, Morokuma K, Frisch MJ (1999). A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives. *J Mol Struct-THEOCHEM*, 461-462: 1-21.
- [36] Maseras F, Morokuma K (1995) IMOMM: A new integrated ab initio + molecular mechanics geometry optimization scheme of equilibrium structures and transition states. *J Comput Chem*, 16: 1170-1179.

- [37] Vreven T, Morokuma K (2006) Chapter 3. Hybrid Methods: ONIOM(QM:MM) and QM/MM. *Annu Rep Comput Chem*, 2: 35-51.
- [38] Senn H, Thiel W (2007). QM/MM studies of enzymes. *Curr Opin Chem Biol*, 11 (2): 182–1877.
- [39] Pople JA, Santry DP, Segal GA (1965) Approximate Self-Consistent Molecular Orbital Theory. I. Invariant Procedures. *J Chem Phys*, 43: S129-S135
- [40] Pople JA, Beveridge DL, Dobosh PA (1967) Approximate Self-Consistent Molecular Orbital Theory. V. Intermediate Neglect of Differential Overlap. *J Chem Phys*, 47: 2026-2033.
- [41] Dewar MJS, Thiel W (1977) Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters. *J Am Chem Soc* 99(15): 4899-4907.
- [42] Dewar MJS, Zoebisch EG, Healy EF, Stewart JJP (1985). Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. *J Am Chem Soc*, 107(13): 3902-3909.
- [43] Stewart JJP (1989) Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. *J Comput Chem*, 10(2): 209-220.
- [44] Stewart JJP (1989) Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. *J Comput Chem*, 10(2): 221-264.
- [45] Stewart JJP (1991) Optimization of parameters for semiempirical methods III. Extension of PM3 to Be, Mg, Zn, Ga, Ge, As, Se, Cd, In, Sn, Sb, Te, Hg, Tl, Pb, and Bi. *J Comput Chem*, 12 (3): 320-341.
- [46] Stewart JJP (2004) Optimization of parameters for semiempirical methods IV. Extension of MNDO, AM1, and PM3 to more main group elements. *J Mol Model*, 10(2): 155–164.
- [47] Thiel W, Voityuk AA (1996) Extension of MNDO to d Orbitals: Parameters and Results for the Second-Row Elements and for the Zinc Group. *J Phys Chem*, 100 (2): 616-626.
- [48] Rocha GB, Freire RO, Simas AM, Stewart JJP (2006) RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. *J Comput Chem*, 27 (10): 1101–1111.
- [49] a Stewart JJP (2007). Optimization of Parameters for Semiempirical Methods V. Modification of NDDO Approximations and Application to 70 Elements. *J Mol Model*, 13 (12): 1173–1213.

b Stewart JJP (2013). Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *J Mol Model*, 19: 1–32.

[50] Hohenberg P, Kohn W (1964) Inhomogeneous Electron Gas. *Phys Rev*, 136: B864-B871.

[51] Kohn W, Sham LJ (1965), Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys Rev*, 140: A1133-A1138.

[52] Pople JA , Gill PMW, Johnson BG (1992) Kohn-Sham density-functional theory within a finite basis set. *Chem Phys Lett*, 199: 557-560.

[53] Peng C, Ayala PY, Schlegel HB, Frisch MJ (1996) Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states. *J Comp Chem*, 17: 49-56.

[54] Kovács J, Takács G, Takács M. Matematika a műszaki főiskolák számára – Analízis. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 1998. : 143-167. ; 309-320.

[55] Hajtman B. Matematika orvosok és gyógyszerészek részére. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1980. : 265-309.

[56] Nagy PI, Dunn III WJ, Alagona G, Ghio C (1991) Theoretical calculations on the gauche-trans equilibrium of 1,2-ethanediol in gas phase and aqueous solution. *J Am Chem Soc*, 113:6719-6729.

[57] Ramek M, Nagy PI (2000) Theoretical investigation of the neutral/zwitterionic equilibrium of gamma-aminobutyric acid (GABA) conformers in aqueous solution. *J Phys Chem A*, 104:6844-6854.

[58] Nagy PI, Alagona G, Ghio C, Takács-Novák K (2003) Theoretical studies of conformations of neurotransmitters in the gas phase and aqueous solution. Norepinephrine. *J Am Chem Soc*, 125:2770-2785.

[59] Cramer CJ, Truhlar DG Continuum Solvation Models: Classical, and Quantum Mechanical Implementations. *Rev Comp Ch*, 6: 1-72 (ed. Lipkowitz KB, Boyd DB). VCH Publishers, New York, 1995.

[60] Tomasi J, Mennucci B, Cammi R (2005) Quantum Mechanical Continuum Solvation. Models. *Chem Rev*, 105: 2999–3093.

[61] Miertuš S, Scrocco E, Tomasi J (1981) Electrostatic interaction of a solute with

a continuum. A direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chem Phys*, 55: 117-129.

[62] Wang Y, Li H (2009) Smooth potential energy surface for cavitation, dispersion, and repulsion free energies in polarizable continuum model. *J Chem Phys*, 131: 206101-206102.

[63] Pardo L, Osman R, Weinstein H, Rabinowitz JR (1993). Mechanisms of nucleophilic addition to activated double bonds: 1,2- and 1,4-Michael addition of ammonia. *J Am Chem Soc*, 115: 8263-8269.

[64] Rashin AA (1990) Hydration phenomena, classical electrostatics, and the boundary element method. *J Phys Chem*, 94(5): 1725–1733.

[65] Tezer N, Ozkan R (2001). Mechanisms and transition structures for conjugate and carbonyl addition of ammonia to three small  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds. An ab initio molecular orbital study. *J Mol Struct-THEOCHEM*, 546: 79-88.

[66] Chatfield DC, Augsten A, D'Cunha C, Lewandowska E, Wnuk SF (2004) Theoretical and Experimental Study of the Regioselectivity of Michael Additions. *Eur J Org Chem*, 2004(2): 313-322

[67] Contreras R, Domingo LR, Pérez P (2004). Reactivity of the carbon–carbon double bond towards nucleophilic additions. A DFT analysis. *Tetrahedron*, 60:6585-6591.

[68] Keiko NA, Aksamentova TN, Chipanina NN, Verochkina EA, Vchislo NV (2013) 2-Alkoxy- and 2-alkylthio-2-alkenals in the reactions of electrophilic and nucleophilic addition. DFT study and NBO analysis. *Tetrahedron*, 69: 2022-2032.

[69] Duarte ASR, Amorim da Costa AM, Amado AM (2005) On the conformation of neat acrylamide dimers—a study by ab initio calculations and vibrational spectroscopy. *J Mol Struct-THEOCHEM*, 723: 63-68.

[70] Marstokk K-M, Mollendal H, Samdal S (2000) Microwave spectrum, conformational equilibrium,  $^{14}\text{N}$  quadrupole coupling constants, dipole moment, vibrational frequencies and quantum chemical calculations for acrylamide. *J Mol Struct-THEOCHEM*, 524: 69-85.

[71] Faria MDG, Teixeira-Dias JJC, Fausto R (1991) Conformational stability for methyl acrylate: a vibrational spectroscopic and ab initio MO study. *Vibr Spectros*, 2: 43-60.

- [72] Egawa T, Maekawa S, Fujiwara H, Takeuchi H, Konaka S (1994) Molecular structure and conformation of methyl acrylate. A gas electron diffraction study augmented by ab initio calculation and rotational constants. *J Mol Struct-THEOCHEM*, 352/353: 193-201.
- [73] Viridi A, Gupta VP, Sharma A (2004) Molecular structure, conformation, vibrational and electronic spectra of methyl trans crotonate. *J Mol Struct-THEOCHEM*, 678: 239-247.
- [74] Yekeler H, Özbakir D (2001) Concerning the solvent effect in the tautomerism of uracil, 5-fluorouracil, and thymine by density-functional theory and ab initio calculations. *J Mol Model*, 7: 103–111
- [75] Skylaris C-K, Iglessi-Markopoulo O, Detsi A, Markopoulos J (2003) Density functional and ab initio study of the tautomeric forms of 3-acetyl tetronic and 3-acetyl tetramic acids. *J Chem Phys*, 293: 355-363.
- [76] Schwöbel JAH, Wondrousch D, Koleva YK, Madden JC, Cronin MTD, Schüürmann G (2010) Prediction of Michael-Type Acceptor Reactivity toward Glutathione. *Chem Res Toxicol*, 23: 1576-1585.
- [77] Mulliner D, Wondrousch D, Schüürmann G (2011) Predicting Michael-acceptor reactivity and toxicity through quantum chemical transition-state calculations. *Org Biomol Chem*, 9: 8400-8412.
- [78] Zhang ZQ, Chow RKK, Zhou HW, Li JL, Cheung HY (2008) An ab initio study on the structure-cytotoxicity relationship of terpenoid lactones based on the Michael reaction between their pharmacophores and L-cysteine-methylester. *J Theor Comput Chem*, 7(3): 347-356
- [79] Button RG, Cairns JP, Taylor PJ (1985) Tautomeric ratio in 4-methylthiazol-2-ylguanidine, a model guanidinoheterocycle. *J Chem Soc Perkin Trans 2*: 1555–1558.
- [80] Olea-Azar C, Parra-Mouchet J (1997) Conformational studies on 2-guanidinythiazole, famotidine and some analogues. *J Mol Struct-THEOCHEM*, 390: 239–245.
- [81] Ferenczy GG, Párkányi L, Ángyán JG, Kálmán A, Hegedűs B (2000) Crystal and electronic structure of two modifications of famotidine. An experimental and theoretical study. *J Mol Struct-THEOCHEM*, 503: 73–79.

- [82] Ishida T, In Y, Shibata M, Doi M, Inoue M, Yanagisawa I (1987) On the structure-activity relationship of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists based on the X-ray crystal structures and <sup>1</sup>H-NMR spectra of amidine derivatives. *Mol Pharmacol*, 31:410–416
- [83] Ishida T, In M, Doi M, Inoue M, Yangisawa I (1989) Structural study of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists. Five 3-[2-(diaminomethyleneamino)-4-thiazolylmethylthio]propionamidine and -amide derivatives. *Acta Crystallogr B*, 45: 505–512.
- [84] Vosko SH, Wilk L, Nusair M (1980) Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis, *Can J Phys*, 58: 1200-1211.
- [85] Johnson BG, Frisch MJ (1994) An implementation of analytic second derivatives of the gradient-corrected density functional energy. *J Chem Phys*, 100: 7429-7442.
- [86] Perdew JP, Chevary JA, Vosko SH, Jackson KA, Pederson MR, Singh DJ, Fiolhais C (1992) Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation, *Phys Rev B*, 46: 6671-6687.
- [87] Johnson BG, Frisch MJ (1993) Analytic second derivatives of the gradient-corrected density functional energy. Effect of quadrature weight derivatives. *Chem Phys Lett*, 216: 133-140.
- [88] Becke AD (1988) Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys Rev A*, 38: 3098-3100.
- [89] Lee C, Yang W, Parr, RG (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B*, 37: 785-789.
- [90] Miehlich B, Savin A, Stoll H, Preuss H (1989) Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chem Phys Lett*, 157: 200-206.
- [91] Becke AD (1993) A new mixing of Hartree-Fock and local density functional theories. *J Chem Phys*, 98: 1372-1377.
- [92] Becke AD (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J Chem Phys*, 98: 5648-5652.
- [93] Perdew JP, Burke K, Wang Y (1996) Generalized gradient approximation for the exchange-correlation hole of a many-electron system. *Phys Rev B*, 54: 16533-16539.

- [94] Møller C, Plesset MS (1934). Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Phys Rev*, 46 (7): 618–622.
- [95] Head-Gordon M, Pople JA, Frisch MJ. (1988) MP2 energy evaluation by direct methods. *Chem Phys Lett*, 153 (6): 503–506.
- [96] Fletcher R Practical methods of optimization (2nd ed.): John Wiley & Sons, New York, 1987. : 12-94.
- [97] Farkas Ö, Schlegel HB (1998) Methods for geometry optimization of large molecules. I. An  $O(N^2)$  algorithm for solving systems of linear equations for the transformation of coordinates and forces. *J Chem Phys*, 109: 7100-7104.
- [98] Broyden CG (1970) The convergence of a class of double-rank minimization algorithms. *JIMIA*, 6: 76–90.
- [99] Fletcher R (1970) A New Approach to Variable Metric Algorithms. *Comput J*, 13 (3): 317–322.
- [100] Goldfarb D (1970) A Family of Variable Metric Updates Derived by Variational Means. *Math Comput*, 24(109): 23–26.
- [101] Shanno DF (1970) Conditioning of quasi-Newton methods for function minimization. *Math Comput*, 24 (111): 647–656.
- [102] Shanno DF.; Kettler PC (1970) Optimal conditioning of quasi-Newton methods. *Math Comput*, 24 (111): 657–664
- [103] Baker J (1986) An algorithm for the location of transition states. *J Comp Chem*, 7: 385-395.
- [104] Schlegel HB (1982) Optimization of equilibrium geometries and transition structures. *J Comp Chem*, 3: 214-218.
- [105] Mulliken RS (1955) Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. I. *J Chem Phys*, 23 (10): 1833–1840
- [106] Carpenter JE, Weinhold F (1988) Analysis of the geometry of the hydroxymethyl radical by the "different hybrids for different spins" natural bond orbital procedure. *J Mol Struct-THEOCHEM*, 169: 41-62.
- [107] Breneman CM, Wiberg KB (1990) Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *J Comput Chem*, 11: 361-373.
- [108] Singh UC, Kollman PA (1984) An approach to computing electrostatic charges

for molecules. *J Comput Chem*, 5: 129-145.

[109] Pierotti RA (1976) A scaled particle theory of aqueous and nonaqueous solutions. *Chem Rev*, 76: 717-726.

[110] Langlet J, Laverie P, Caillet J, Pullman A (1988) Improvements of the continuum model. 1. Application to the calculation of the vaporization thermodynamic quantities of nonassociated liquids. *J Phys Chem*, 92: 1617-1631.

[111] Amovilli C, Mennucci B (1997) Self-Consistent-Field Calculation of Pauli Repulsion and Dispersion Contributions to the Solvation Free Energy in the Polarizable Continuum Model. *J Phys Chem B*, 101: 1051-1057.

[112] Pais AACC, Sousa A, Eusébio ME, Redinha JS (2001) Solvation of alkane and alcohol molecules. Energy contributions. *Phys Chem Chem Phys*, 3: 4001-4009.

[113] SYBYL<sup>®</sup> 7.0, Tripos, Inc., 1699 South Hanley Rd., St. Louis, 63144-2319 USA.

[114] Jmol 9.0<sup>®</sup> 2004, Jmol Development Team. Gnu Lesser General Public License, Free Software Foundation

[115] Allouche AR (2011) Gabedit-A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares. *J Comput Chem*, 32: 174-182.

[116] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Montgomery JA, Vreven Jr T, Kudin KN, Burant JC, Millam JM, Iyengar SS, Tomasi J, Barone V, Mennucci B, Cossi M, Scalmani G, Rega N, Petersson GA, Nakatsuji H, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Klene M, Li X, Knox JE, Hratchian HP, Cross JB, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Ayala PY, Morokuma K, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Zakrzewski VG, Dapprich S, Daniels AD, Strain MC, Farkas O, Malick DK, Rabuck AD, Raghavachari K, Foresman JB, Ortiz JV, Cui Q, Baboul AG, Clifford S, Cioslowski J, Stefanov BB, Liu G, Liashenko A, Piskorz P, Komaromi I, Martin RL, Fox DJ, Keith T, Al-Laham MA, Peng CY, Nanayakkara A, Challacombe M, Gill PMW, Johnson B, Chen W, Wong MW, Gonzalez C, and Pople JA, Gaussian 03<sup>®</sup>, Revision B.02, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

[117] Akakura M, Koga N (2002) Theoretical study of dimethyl maleate and its complexes with Lewis acids: Effect of the interaction between two methoxycarbonyl groups on equilibrium structures. *Bull Chem Soc Jpn*, 75: 1785-1793.



## 11 Saját publikációk jegyzéke

### 11.1 Az értekezés alapját képező publikációk

[ai] Rácz Á, Váradi A, Mazák K, Kökösi J, Noszál B (2013) Synthetic and quantum chemical study on the regioselective addition of amines to methyl maleamate. *J Mol Model*, 19(9): 3683-3694. **IF: 1,984**

[aii] Marosi A, Szalay Zs, Béni Sz, Szakács Z, Gáti T, Rácz Á, Noszál B, Demeter Á (2012) Solution-state NMR spectroscopy of famotidine revisited: spectral assignment, protonation sites, and their structural consequences.

*Anal Bioanal Chem*, 402(4) : 1653-1666. **IF: 3,659**

### 11.2 Egyéb publikációk

[bi] Bagyi I, Balogh B, Czajlik A, Éliás O, Gaspari Z, Gergely V, Hudáky I, Hudáky P, Kalászi A, Károlyházy L, Keserű K, Kiss R, Krajsovsky G, Lang B, Nagy T, Rácz Á, Szentesi A, Tábi T, Tapolcsányi P, Vaik J, Koo JCP, Chass GA, Farkas Ö, Perczel A, Mátyus P (2003) Generation and analysis of the conformational potential energy surfaces of N-acetyl-N-methyl-L-alanine-N'-methylamide. An exploratory ab initio study. *J Mol Struct-THEOCHEM*, 625: 121-136. **IF: 1,027**

[bii] Nagy PI, Kökösi J, Gergely A, Rácz Á (2003) Theoretical conformational analysis for codeinone-6-oximes in gas phase and in solution. *J Phys Chem A*, 107(39) : 7861-7868. **IF: 2,792**

[biii] Boros M, Vámos J, Kökösi J, Szókán Gy, Rácz Á, Noszál B (2003) Amidcsoport szelektív kialakítása dikarbonsavakban. *Acta Pharm Hung*, 73(1): 51-59.

[biv] Mazák K, Vámos J, Nemes A, Rácz Á, Noszál B (2003) Lipophilicity of vinpocetine and related compounds characterized by reversed-phase thin-layer chromatography. *J Chromatogr A*, 996:195-203. **IF: 2,922**

[bv] Noszál B, Kraszni M, Rácz Á: Histamine Biology: Histamine: Fundamentals of Biological Chemistry. In: Falus A, Grosman N, Darvas Zs (szerk.) Histamine: Biology and medical aspects Budapest: Karger, 2004.: 15-28.

[bvi] Noszál B, Kraszni M, Rácz Á, Szókán Gy (2005) Dopping a sportban az analitikai kémia szemszögéből. *Magy Kem Foly*, 111(3): 124-128.

- [bvii] Kiss R, Noszál B, Rácz Á, Falus A, Erős D, Keserű GM (2008) Binding mode analysis and enrichment studies on homology models of the human histamine H4 receptor. *Eur J Med Chem*, 43(5): 1059-1070. **IF: 2,882**
- [bviii] Bohus E, Rácz Á, Noszál B, Coen M, Beckonert O, Keun HC, Ebbels TMD, Cantor G H, Wijsman JA, Holmes E, Lindon JC, Nicholson JK (2009) Metabonomic investigations into the global biochemical sequelae of exposure to the pancreatic toxin 1-cyano-2-hydroxy-3-butene in the rat. *Magn Reson Chem*, 47(SUPPL. 1) : S26-S35. **IF: 1,612**
- [bix] Mazák K, Hosztafi S, Rácz Á, Noszál B (2009) Structural and physicochemical profiling of morphine and related compounds of therapeutic interest. *MRMC*, 9(8): 984-995. **IF: 2,971**
- [bx] Sohajda T, Béni S, Varga E, Iványi R, Rácz Á, Sente L, Noszál B (2009) Characterization of aspartame-cyclodextrin complexation. *J Pharmaceut Biomed*, 50 (5):737-745. **IF: 2,453**
- [bxi] Bubenyák M, Takács M, Blazics B, Rácz Á, Noszál B, Püski L, Kökösi J, Hermeicz I (2010) Synthesis of bioisosteric 5-sulfa-rutaecarpine derivatives. *ARKIVOC*, 2010(xi) : 291-302. **IF: 1,096**
- [bxii] Kökösi J, Váradi A, Bubenyák M, Rácz Á, Takács M, Horváth P, Noszál B, Szász Gy, Hermeicz I (2011) Bioisosteric alkaloid hybrids synthesis: Bruckner-terminals. *Magy Kem Lapja*, 66 : 263-264.
- [bxiii] Balogh R, Rácz Á, Béni Sz (2012) Az anyatej oligoszacharidok szerkezete, vizsgáló módszerei és biológiai szerepe. *Gyógyszerészet*, 56 (1) : 18-23.
- [bxiv] Tóth G, Mohácsi R, Rácz Á, Rusu A, Horváth P, Sente L, Béni Sz, Noszál B (2013) Equilibrium and structural characterization of ofloxacin–cyclodextrin complexation. *J Incl Phenom Macro*, 77(1-4):291-300 **IF: 1,399**
- [bxv] Toth G, Baska F, Schretner A, Rácz Á, Noszál B (2013) Site-specific basicities regulate molecular recognition in receptor binding: in silico docking of thyroid hormones. *Eur Biophys J*, 42(9) : 721-730. **IF: 2,274**
- [bxvi] Rácz Á, Béni Sz (2013) Véralvadásra ható szerek I. rész. *Gyógyszerészet*, 57(10):591-601.
- [bxvii] Rácz Á, Béni Sz (2013) Véralvadásra ható szerek II. rész. *Gyógyszerészet*, 57(12): 707-719.

## 12 Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom:

Dr. Noszál Béla egyetemi tanárnak, témavezetőmnek, szakmai támogatásáért és doktori munkám irányításáért, valamint a számítások technikai hátterének biztosításáért,

Dr. Kökösi József tudományos főmunkatársnak, a számításokkal kapcsolatosan felvetődött szintetikus és elméleti szerves kémiai kérdésekben nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért,

Dr. Nagy Péternek a University of Toledo kutató professzorának, a kvantumkémiai számításokkal kapcsolatos tanácsaiért, útmutatásáért és gyakorlati segítségéért,

Dr. Órfi László egyetemi tanárnak a számítógépes programok beszerzésében nyújtott segítségéért,

Végezetül a Gyógyszerészi Kémiai Intézet összes munkatársának a támogatásért és a biztatásért.